

Wolf, Nicola

Working Paper

Krankheitsursachen Gene: Neue Genetik und public health

WZB Discussion Paper, No. P 02-202

Provided in Cooperation with:

WZB Berlin Social Science Center

Suggested Citation: Wolf, Nicola (2002) : Krankheitsursachen Gene: Neue Genetik und public health, WZB Discussion Paper, No. P 02-202, Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Berlin

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/47411>

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.

Veröffentlichungsreihe der Arbeitsgruppe Public Health
Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung
ISSN-0948-048X

P02-202

**Krankheitsursachen Gene.
Neue Genetik und Public Health**

von

Nicola Wolf

Berlin, Januar 2002

Publications series of the research unit Public Health Policy
Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung
D-10785 Berlin, Reichpietschufer 50
Tel.: 030/25491-57

Abstract*

Nach dem zweiten Weltkrieg war es um die medizinische Genetik nach den Erfahrungen mit der Verbindung zwischen Genetik und eugenischer Bewegung erst einmal still geworden. In der Folgezeit kam es zu enormen Fortschritten auf dem Gebiet der Molekularbiologie. Meilensteine waren die Entdeckung der Doppelhelixstruktur der DNA 1953 und die Entschlüsselung des genetischen Codes Ende der 60iger Jahre. Im Jahr 1973 gelang es zum ersten Mal, die Erbsubstanz von Labororganismen zu verändern und Ende der 70iger Jahre war man dann auch in der Lage, mit der Erbsubstanz des Menschen zu experimentieren: Die „Neue Genetik“ entstand als Zweig der Biotechnologie.

In den 70er Jahren expandierte die Molekularbiologie technisch, institutionell, kulturell und ökonomisch. Mit dem Beginn des Human Genome Projektes Mitte der 80er Jahre erhielt die genetische Forschung einen gewaltigen Zustrom an Geld und Energie. Ziel dieses größten Projektes in der Geschichte der Biowissenschaften ist, die Abfolge der ca. 3 Milliarden chemischen Buchstaben des Genoms zu dokumentieren und die Funktion der etwa 30.000 bis 40.000 menschlichen Gene aufzuklären. Auf der aktuellen biomedizinischen Forschungsagenda steht die Frage nach den genetischen Ursachen häufiger Krankheiten – u. a. Herzkrankheit, Krebs, Diabetes und psychische Krankheiten.

Die Medien und Fachpublikationen sind voll von neuen Assoziationen zwischen Genen und dieser oder jener Krankheit sowie enthusiastischen Verkündigungen, wonach die molekulare Genetik die Gesundheitssicherung revolutionieren werde. Um zu einer realistischen Einschätzung zu gelangen und der gesundheitswissenschaftlichen Diskussion zur „Neuen Genetik“ sachkundig folgen zu können, muss man die Produkte der modernen Genomforschung zunächst einmal verstehen. Der vorliegende Text will dazu einen Beitrag leisten: Grundzüge, Grundgedanken und zentrale Befunde der Genomforschung und der genetisch-epidemiologischen Ursachenforschung werden mit Bezug auf Public Health präsentiert. Dabei werden Konzepte der „maßgeschneiderten“ Therapie und Prävention, also auf die genetische Konstitution eines Individuums zugeschnittene Interventionen (etwa lebenslange prophylaktische Medikation oder Regimes zur Änderung des Lebensstils) dargestellt und ihre schon heute absehbaren Begrenzungen – begründet in der Komplexität des multifaktoriellen Krankheitsgeschehens – herausgearbeitet.

* Ich danke Hagen Kühn, Wissenschaftszentrum Berlin, für seine Unterstützung. Mein Dank gilt auch Robert Millikan, Professor für Epidemiologie an der University of North Carolina in Chapel Hill, ohne dessen Rat auf dem Gebiet der genetischen Epidemiologie ich diese interdisziplinäre Arbeit nicht hätte schreiben können.

Inhalt

1. DIE NEUE GENETIK	7
2. EIN KURZER BLICK AUF DIE MOLEKULARGENETIK.....	11
2.1 Von Mendel zur Doppelhelix	11
2.2 Gene und Proteine.....	14
3. DAS HUMAN GENOME PROJEKT	16
3.1 Vorgeschichte	16
3.2 Das Forschungsprogramm	18
4. WIE KOMMT DIE GENETISCHE EPIDEMIOLOGIE ZU IHREN ERKENNT NISSEN?.....	23
4.1 Ätiologische Modelle.....	24
4.2 Exkurs: Humangenetische Forschung vor der Ära der Gentechnik.....	26
4.3 Wie findet man ein Krankheitsgen?.....	28
4.3.1 <i>Erfolgreich bei den Erbkrankheiten: Kopplungsanalysen</i>	28
4.3.2 <i>Häufige Krankheiten: Auf der Suche nach den Nadeln im Heuhaufen</i>	29
5. BEFUNDE DER GENETISCH-EPIDEMIOLOGISCHEN URSACHENFOR- SCHUNG	32
5.1 Gut erforscht: Krankheiten mit einer starken genetischen Komponente	32
5.2 Im multifaktoriellen Dickicht: die häufigen Krankheiten.....	33
5.3 Krebs: Eine Krankheit der Gene?	38
5.3.1 <i>Krebs und Umwelt – Geschichte einer Kontroverse</i>	39
5.3.2 <i>Gene und Krebs: ein Überblick</i>	44
5.3.2.1 <i>Genetische Mechanismen der Krebsentstehung</i>	44
5.3.2.2 <i>Genetische (angeborene) Ursachen von Krebs</i>	45
5.3.2.2.1 <i>Krebserkrankungen mit starker genetischer Komponente</i>	45
5.3.2.2.2 <i>Krebsanfälligkeit durch häufige Genvarianten (Poly- morphismen)</i>	47
6. TESTEN UND SCREENEN	49
7. AUSBLICK: UMWÄLZUNG VON MEDIZIN UND PRÄVENTION?	52
8. LITERATUR	56
9. GLOSSAR.....	64
10. ANHANG	66

1. Die Neue Genetik

„They all talked at once, their voices inconsistent and contradictory and impatient, making of unreality a possibility, then a probability, then an incontrovertible fact, as people will when their desires become words.“
(W. Faulkner, The Sound and the Fury, 1929)¹

Nach dem zweiten Weltkrieg war es um die Genetik erst einmal still geworden; die medizinische Genetik versuchte sich vom Geruch der Eugenik und Pseudowissenschaft zu befreien, indem sie sich darauf konzentrierte, präzise messbare physiologische Merkmale wie die Blutgruppen zu erforschen (Kevles 1999). Während dieser Zeit kam es zu enormen Fortschritten der Molekularbiologie. Meilensteine in dieser Entwicklung waren die Entdeckung der Doppelhelixstruktur der DNA 1953 durch James Watson und Francis Crick und die Entschlüsselung des genetischen Codes Ende der 60iger Jahre. Damit wurde es möglich, mit Genen im Labor zu experimentieren, statt wie bis dahin ihre Existenz aus dem Muster der Weitergabe von Merkmalen in Stammbäumen abzuleiten. Im Jahr 1973 gelang es zum ersten Mal, die Erbsubstanz von Organismen zu verändern – man setzte einem Organismus ein Stück DNA ein, das man zuvor aus der Erbsubstanz eines anderen herausgeschnitten hatte (Methode der rekombinanten DNA). Es dauerte noch bis Ende der 70iger Jahre, bis Techniken zur Verfügung standen, mit Hilfe derer auch die Erbsubstanz des Menschen im Labor untersucht werden konnte: Die medizinische Genetik erstand wieder auf als Zweig der Biotechnologie.

In den 70iger Jahren expandierte die Molekularbiologie technisch, institutionell, kulturell und ökonomisch (Fox Keller 1999). Die neuen technischen Fähigkeiten entfachten wieder die alten Hoffnungen, wonach Unterschiede zwischen den Menschen – sei es bei Krankheit, Verhalten, Intelligenz oder anderen Fähigkeiten – vererbt und also biologisch determiniert sind. Viele menschliche Probleme werden zunehmend genetisch erklärt. Diese „Genetisierung“ geht weit über die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinaus. „Früher dachten wir“ – so James Watson – „unser Schicksal läge in den Sternen. Heute wissen wir, dass es zum größten Teil in unseren Genen liegt.“ (zit. in Horgan 1993).

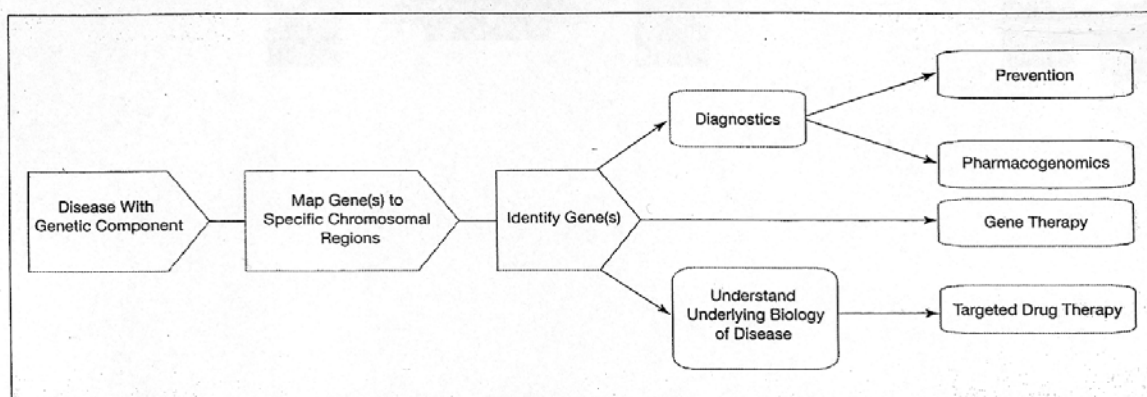
Mit dem Beginn des Human Genome Projektes Mitte der 80iger Jahre erhielt die genetische Forschung einen gewaltigen Zustrom an Geld und Energie. Ziel des Projektes ist, die Struktur der DNA des Menschen und verschiedener Labororganismen aufzuklären und eine Genomlandkarte vorzulegen, auf der Position und Zusammensetzung der etwa 30.000 bis 40.000 Gene eingetragen sind. Im Februar 2001 wurden die Ergebnisse der Sequenzierungsarbeiten in den Zeitschriften *Science* und *Nature* veröffentlicht. Lücken- und auch fehlerhaft ist jetzt die Abfolge der chemischen Buchstaben in der Erbsubstanz des Menschen bekannt, während die eigentliche Arbeit erst beginnt: die Erforschung der Funktion – in der normalen Physiologie, bei der Entstehung von Krankheit und Verhalten.

¹ Zit. nach Weiss & Terwilliger (2000)

Die Sequenzdaten sind zunächst nur eine Forschungsressource für Biologie, Biomedizin und molekulare Epidemiologie. Kommerziell und öffentlich finanzierte Projekte sind gegenwärtig mit großem Aufwand dabei, die Unterschiede zwischen den Menschen auf der Ebene der DNA-Struktur zu dokumentieren. Während die DNA-Sequenzen der Menschen zu 99.9 % identisch sind, sieht man in den 0.1 %, die sich unterscheiden, den Schlüssel für genetische Anfälligkeiten bei den häufigen Volkskrankheiten (Collins & McKusick 2001). So lauten wichtige Forschungsfragen der molekularen Epidemiologie und Humangenetik: Welche Rolle spielt die genetische Disposition bei der Entstehung der großen Volkskrankheiten? Was ist die genetische Grundlage für Anfälligkeits- und Resistenzphänomene in der Bevölkerung, z. B. gegenüber Umweltschadstoffen? Nicht nur die Genetik biomedizinischer Risikofaktoren (wie Bluthochdruck, Cholesterin, immunologische Besonderheiten etc.) oder die genetische Anfälligkeit gegenüber pathogenen Wirkungen von Schadstoffen stehen auf dem Forschungsprogramm. Man sucht auch genetische Determinanten von gesundheitsgefährdendem Verhalten. Welche Gene etwa sind involviert in das Rauchverhalten? In welcher Weise beeinflussen die Gene, ob jemand mit dem Rauchen beginnt, dabei bleibt, aufhört, wieder rückfällig wird (Omenn 2000, Rossing 1998)?

Die Investitionen in das größte Forschungsvorhaben in der Geschichte der Biowissenschaften werden legitimiert mit der Aussicht, man werde schließlich eine neue Ära einer genetischen Medizin mit ganz neuen Therapien und Präventionen einleiten. John Bell, Professor an der Oxford University, schreibt: „Innerhalb der nächsten zehn Jahre werden Gentests in großem Umfang genutzt werden, um Gesunde prädiktiv zu testen. Die Spannung in diesem Forschungsfeld hat sich nun auf die häufigen Krankheiten verlagert“ (Bell 1998). Francis Collins, Direktor des Nationalen Genomforschungsinstitutes der USA und Leiter des Human Genome Projekts, verkündete, das Human Genome Projektes werde „ein neues Verständnis der genetischen Einflüsse auf die Entstehung von Krankheit und die Entwicklung rationaler Strategien für die Verringerung oder gänzlichen Prävention von Krankheitsphänotypen“ hervorbringen (Collins 1999). Abbildung 1 zeigt, wie man sich die Bausteine einer „genetischen Revolution der Medizin“ (Collins 1999) vorstellt.

Abbildung 1: Schritte auf dem Weg zu einer genetischen Medizin



The rate of progress for applying a genetic approach to the diagnosis and treatment of each disease will be different depending on the research investment and the degree of biological complexity underlying the disease. First, the gene variants contributing increased disease risk must be identified by family studies and/or case-control studies. Diagnostic opportunities may then come along rather quickly, but will be of greatest clinical usefulness once prevention measures are developed that have proven benefit to those at high risk. Some gene variants will also show clinically useful associations with drug responsiveness (pharmacogenomics). In general, full-blown therapeutic benefits from identification of gene variants will take longer to reach mainstream medicine. In some instances, the gene itself will be the drug (gene therapy), while in others, a sophisticated knowledge of the underlying disease mechanism, built upon genetics, may allow the design of targeted and highly effective drug therapy.

Quelle: Collins & McKusick (2001)

Das 21. Jahrhundert soll eine Reihe neuer Therapien hervorbringen – Gentherapie², Stammzelltherapie³ und Pharmaka mit neuartigen molekularen Ansatzpunkten (Bumol & Watanabe 2001). Die gesamte Arzneimitteltherapie will man auf die genetische Konstitution (den Genotyp) eines Menschen zuschneiden. So geht es der Pharmakogenetik (oder „Pharmakogenomik“) darum, Gruppen von Patienten zu identifizieren, für die ein bestimmtes Medikament entweder besonders geeignet ist oder wahrscheinlich Nebenwirkungen hervorrufen wird. Sie fragt: Warum reagieren verschiedene Patienten unterschiedlich auf dieselben Medikamente? Warum gibt es bei den einen Nebenwirkungen, bei anderen ein Mangel an Wirksamkeit (Evans & Relling 1999)?

Genforschung und -technologie sollen auch die höchste Form der Prävention möglich machen, die genetische Disposition und Umweltfaktoren zugleich berücksichtigt. In den einschlägigen medizinischen Fachzeitschriften wird das Szenario einer „maßgeschneiderten oder individualisierten Prävention“ präsentiert. Es geht darum, Präventionsempfehlungen vom Ergebnis eines genetischen Tests abhängig zu machen. So stellt Francis Collins im *New England Journal of Medicine* folgende hypothetische klinische Begegnung im Jahr 2010 vor:

„John, ein 23-jähriger College Student, wird zu seinem Arzt überwiesen, weil eine Einstellungsuntersuchung ergeben hat, dass er einen Cholesterin-Spiegel von 255 mg/dl hat. ... Um genauere Informationen über sein Risiko zu bekommen, später an der koronaren Herzkrankheit und anderen Leiden zu erkranken, ist John einverstanden, eine Reihe von genetischen Tests zu erwägen, die im Jahr 2010 verfügbar sind. Nachdem er ein interaktives Computerprogramm durchgearbeitet hat, das ihn über Risiko und Nutzen solcher Tests aufklärt, willigt er ein, ... 15 genetische Tests durchführen zu lassen, die Informationen zum Risiko für Krankheiten liefern, für die es präventive Strategien gibt. ... Ein Zellastrich der Wangenschleimhaut wird ans Testlabor geschickt; Nach einer Woche kommen die Ergebnisse. Danach findet ein Beratungsgespräch mit dem Arzt und einer genetisch ausgebildeten Krankenschwester statt; es geht um die Krankheiten, für die sich John's Risiko erheblich von dem der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet (um den Faktor zwei oder mehr). ... John freut sich darüber, dass sein Risiko für Alzheimer und Prostatakrebs verringert ist, weil er Varianten von Genen trägt – im Jahre 2010 sind diese Gene bekannt –, die schützend wirken. Aber er wird nachdenklich angesichts der Evidenz für ein erhöhtes Risiko für die Koronare Herzkrankheit, Darmkrebs und Lungenkrebs. Durch die Konfrontation mit der Realität seiner eigenen genetischen Daten kommt bei ihm der entscheidende „kritische Augenblick“ [teachable moment], in dem lebenslange gesundheitsbezogene Verhaltensänderungen ... möglich werden. ... Sein erhöhtes Darmkrebsrisiko kann mit regelmäßigen Darmspiegelungen ab dem Alter von 45 Jahren angegangen werden – in seiner Situation eine sehr kosteneffektive Methode, Darmkrebs zu vermeiden. Sein erhebliches Lungenkrebsrisiko motiviert John, sich einer Selbsthilfegruppe für Personen anzuschließen, die ein hohes Risiko für ernste Komplikationen des Rauchens haben, und er schafft es, die Angewohnheit aufzugeben“ (Collins 1999).

² Veränderung von Genen in Zellen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen (z. B. Ersatz eines fehlerhaften Gens durch eine normale Kopie).

³ Man hofft, embryonale Stammzellen und undifferenzierte Stammzellen reifer Organe genetisch so umprogrammieren zu können, dass sich daraus Gewebe entwickelt, mit dem man geschädigtes ersetzen kann – z. B. bei Schlaganfall, Herzinfarkt, degenerativen Nervenerkrankungen und Leberversagen. (Kaji & Leiden 2001).

Neue Disziplinen haben sich entwickelt, deren Aufgabe es ist, die Erkenntnisse der Molekulargenetik für die Verbesserung der Gesundheit und die Prävention zu nutzen: „Public Health Genetics“ in den USA und „Community Genetics“ in Europa. Muin Khoury, Direktor des „Office of Genetics and Disease Prevention“ am Centers for Disease Control (CDC) in den USA, spricht von einem neuen Paradigma der Prävention: „Risks for almost all human diseases result from interactions between inherited gene variants and environmental factors, ... which raises the possibility of targeting disease prevention and health promotion efforts to individuals at high risk because of their genetic make-up“ (Khoury et al. 2000, S. 3).

Auf diesen Szenarien liegt der Schatten der Eugenik. Die Verbindung von Genetik und Eugenik zu Beginn des 20. Jahrhunderts, die in vielen Ländern zu Zwangssterilisation und Diskriminierung geführt haben sowie die Naziverbrechen in Deutschland haben Historiker dargestellt (Kevles 1985, Klee 1995, Proctor 1988). Die Neue Genetik legitimiert sich medizinisch und nicht eugenisch. Das schließt individuelle Wahlfreiheit ein und hat bisher nicht zu offenen diskriminierenden staatlichen Maßnahmen geführt. Die meisten Genetiker distanzieren sich selbst von den Zielen und der "schlechten Wissenschaft" der alten Eugenik (Kerr et al. 1998, zit. nach Conrad & Gabe 1999). Dennoch legt ein Krankheitsverständnis, wonach es keine Krankheit gibt, wenn die Gene in Ordnung sind, immer auch eine eugenische Praxis nahe: durch entsprechende individuelle und öffentliche Maßnahmen dafür zu sorgen, dass die genetischen Anlagen von Krankheiten beseitigt werden, sich zumindest aber nicht durchsetzen können (Labisch 2001). Wie rasch eugenische Wunschträume wieder wach werden, zeigt etwa ein Passus aus dem ersten Forschungsantrag der Europäischen Gemeinschaft für ein Genomprojekt aus dem Jahr 1988, der später zurückgezogen werden musste:

„Krankheit entsteht dadurch, dass genetisch anfällige Personen oder Populationen gegenüber Umweltfaktoren exponiert sind. Prävention wird davon abhängen, die Expositionen zu reduzieren oder – wahrscheinlicher – die anfälligen Individuen zu reduzieren. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass wir in der Lage sein werden, die Risikofaktoren der Umwelt vollständig zu beseitigen. Daher ist es wichtig, dass wir soviel wie möglich über die genetischen Prädispositionen herauszufinden und also Hochrisikopersonen identifizieren. Zusammengefasst: Die prädiktive Medizin will Individuen vor den Krankheiten schützen, für die sie besonders anfällig sind, und – wo es angebracht ist – die Weitergabe von genetischen Anfälligkeiten an die nächste Generation verhindern“ (zit. nach Koch 1993).

Eugenische Effekte können z. B. erzielt werden durch pränatales Testen auf Krankheiten oder Behinderungen des Fötus (Shakespeare 1995) oder – so Steinberg (1997) – durch die "Verbesserung" von Menschen mittels genetischer Manipulation von Embryonen. Kevles und Hood (1999) meinen, je teurer die medizinische Versorgung werde, desto größer werde der Widerstand „der Steuerzahler“ gegen die Finanzierung medizinischer Leistungen für solche Menschen, deren genetische Anlagen für eine schwere Krankheit oder Behinderung prädestinieren. Staatliche Politik könnte sich dann unter Druck fühlen, die Bürger aufzufordern oder gar zu zwingen, keine genetisch benachteiligten Kinder zur Welt zu bringen – nicht um der Erbanlagen der Bevölkerung willen, sondern um die öffentlichen Ausgaben niedrig zu halten. Dies läge durchaus in der Perspektive der Bemühungen um die sogenannte Rationierung

oder Priorisierung effektiver medizinischer Leistungen aus ökonomischen Gründen (Kühn 1991).

So relevant diese Implikationen sind – sie stehen nicht im Zentrum der vorliegenden Arbeit. Im folgenden geht es primär um die Frage, welchen möglichen Beitrag Genomforschung und –technologie zur Gesundheitssicherung leisten können. Um hier zu einer realistischen Einschätzung zu gelangen, muss man zunächst einmal erörtern, was Gene sind, wie sie funktionieren und welche Rolle sie bei der Krankheitsentstehung spielen. Die Medien und Fachpublikationen sind voll von neuen Assoziationen zwischen Genen und dieser oder jener Krankheit. Aber die Genetik ist eine spezialisierte Wissenschaft, deren Ergebnisse kaum jemand versteht. „As knowledge increased, and the research pages multiplied, the new specialty became an accepted part of the everyday scientific landscape, and before one knew it, it was too late to admit that one didn't really understand a word of it.“ – so drückten es die Herausgeber der neuen Zeitschrift *The Lancet Oncology* aus. Ich möchte einen Überblick darüber geben, was in der Genomforschung – insbesondere der genetisch-epidemiologischen Ursachenforschung – geschieht. Bei einem derart weiten und dynamischen Forschungsfeld, in dem Ergebnisse oft schon veraltet sind, wenn sie gedruckt werden, wäre der Anspruch allerdings vermessen, einen umfassenden und detaillierten Bericht aller Ergebnisse der Genomforschung zu allen Krankheiten vorlegen zu wollen. Worum es vielmehr geht, ist eine – wie ich hoffe – verständliche Hilfe zum Grundverständnis der gegenwärtigen Genomforschung mit Bezug auf Public Health.

2. Ein kurzer Blick auf die Molekulargenetik⁴

2.1 Von Mendel zur Doppelhelix

Die Geschichte der Genetik beginnt üblicherweise mit Gregor Mendel, dem tschechischen Mönch, und seinen Experimenten mit der Züchtung von Gartenerbsen im Klostergarten von Brno. Mendel veröffentlichte seine Ergebnisse 1865 in einem Artikel, in dem er darlegte, was später als Mendel'sche Regeln bekannt werden sollte. Zu seinen Lebzeiten kaum beachtet, um 1900 aber wiederentdeckt, wurde sein Papier zum Grundstein der modernen Genetik. Mendel entdeckte keine Gene – sein Anliegen waren die Unterschiede zwischen Eltern und Nachkommen und seine Regeln beschreiben mathematisch, wie häufig bestimmte Merkmale in folgenden Generationen auftreten. Ihn interessierte, was später der dänische Biologe Wilhelm Johannsen „*Phänotyp*“ nennen sollte, also die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus im Unterschied zum „*Genotyp*“, der genetischen Konstitution, die den vererbten Eigenschaften des Organismus zugrunde liegt.

Mendel beobachtete, dass es zwei Arten von Erbsenpflanzen mit roten Blüten gibt: solche, die nur wieder rote Pflanzen hervorbringen, wenn man sie miteinander kreuzt, und solche, bei denen $\frac{1}{4}$ der Nachkommen weiße Blüten aufweist. Die Kreuzung weißblühender Pflanzen bringt hingegen immer nur wieder Pflanzen mit weißen Blüten hervor. Um dieses Phänomen zu er-

⁴ In diesem Kapitel stütze ich mich - falls nicht anders angegeben - auf Hubbard & Wald (1999) und Brown (1993).

klären, bezeichnete Mendel die reinrassigen Pflanzen als **A**, die weißblühenden Pflanzen mit **a** und die Pflanzen, die auch weißblühende Nachkommen haben als Hybride **Aa**. Wenn man zwei hybride rotblühende Pflanzen (**Aa**) kreuzt, so wird $\frac{1}{4}$ der Nachfahren **A** haben (rote Blüten), die Hälfte **Aa** und ein weiteres Viertel **a** (weiße Blüten). Drei Viertel der Nachfahren gleichen sich äußerlich. Ob sie **A** oder **Aa** aufweisen, sieht man ihnen nicht an – man kann es nur durch Kreuzung herausfinden. Mendel nannte Eigenschaften, die sich wie **A** verhalten, **dominant**, weil sie die Alternative **a** überdecken. Eigenschaften wie **a**, die nur erscheinen, wenn **A** nicht vorhanden ist, nannte er **rezessiv**. Faktor **A** vermittelt die Synthese eines roten Pigments, bei **a** wird kein Pigment gebildet. Die Molekulargenetik spricht von verschiedenen **Allelen** oder Varianten eines Gens (Abb. A1, s. Anhang).⁵

Seit der Wiederentdeckung dieser Regeln nennt man Merkmale, die nach diesen einfachen Gesetzmäßigkeiten vererbt werden, „einfache Mendel’sche Merkmale“. Dabei handelt es sich aber nur um einen kleinen Teil beobachtbarer Merkmale, darunter auch einige seltene Krankheiten beim Menschen – z. B. die klassischen Erbkrankheiten Zystische Fibrose oder die Huntington’sche Krankheit. Die meisten Eigenschaften folgen keinem Mendel’schen Erbgang. Um sie dennoch als genetisch bedingt erklären zu können, wird angenommen, dass an ihrer Entstehung so viele Gene beteiligt sind, dass dadurch das Mendel’sche Muster verwischt wird (polygene Eigenschaft).

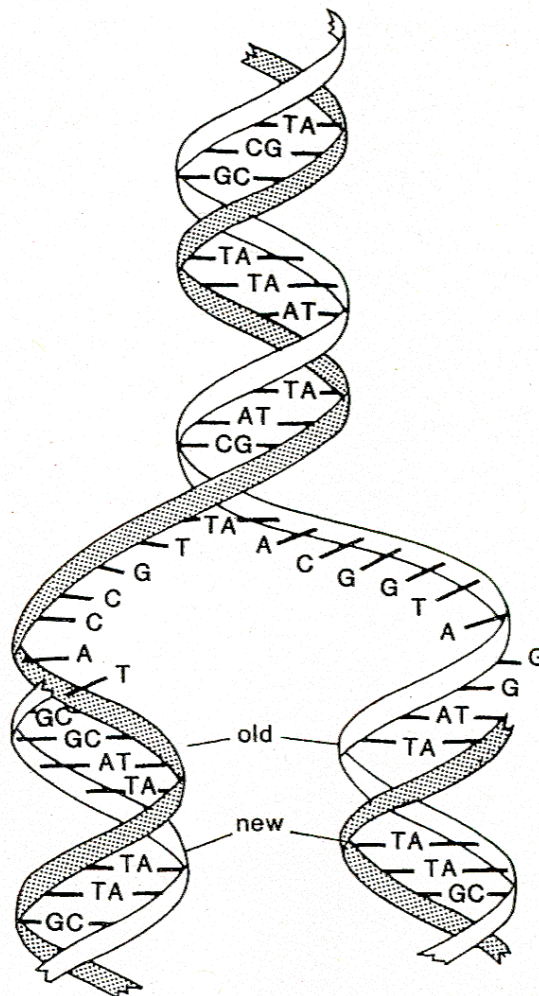
Ende des 19. Jahrhunderts hatten die Wissenschaftler gelernt, Zellen zu färben und dabei auch Strukturen unter dem Mikroskop sichtbar gemacht, die sie **Chromosomen** nannten (Abb. A2, s. Anhang). Diese fadenähnlichen Gebilde stellten sich kurz vor jeder Zellteilung der Reihe nach auf und verdoppelten sich, so dass jede neue Zelle wieder einen kompletten Chromosomensatz erhielt. Dem Biologen Weismann zufolge sollten diese Chromosomen der Träger der Erbllichkeit sein. Im Jahre 1909 schuf Johansson den Begriff „**Gen**“, um damit hypothetische Teilchen auf den Chromosomen zu bezeichnen, die die Vererbung vermitteln.

Jede menschliche Zelle enthält normalerweise 46 Chromosomen, in 23 Paaren. Die Zelle besitzt also von jedem Chromosom zwei Kopien und damit auch zwei Kopien der darin enthaltenen Gene. An die Kinder gibt jedes Elternteil aber nur eine Kopie der 23 Chromosomen weiter: Für die sexuelle Fortpflanzung werden durch eine bestimmte Form der Zellteilung Keimzellen (d. h. Eizelle oder Spermium) gebildet, die jeweils nur eine Kopie eines Chromosoms enthalten. Bei der Befruchtung enthält die neugebildete Zelle dann wieder zwei Kopien eines Chromosoms – die eine kommt vom Vater, die andere von der Mutter. Für jedes geerbte Gen hat man entweder das gleiche Allel von Vater und Mutter geerbt (homozygot) oder verschiedene (heterozygot).

Dass Gene wie andere Zellbestandteile aus Molekülen bestehen, erkannte man in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts. Ein neuer Zweig der Genetik, die **Molekularbiologie**, machte sich zur Aufgabe, die chemische Natur der Gene aufzuklären. Bald betrachteten Biologen Gene nicht mehr als Vererbungseinheiten, sondern als Einheiten biologischer Information. In

⁵ In der Folge fand man, dass der einfache Fall „dominant = aktives Gen“, „rezessiv = inaktives Gen“ nicht immer zutrifft. So kann es etwa sein, dass beide Allele (**Aa**) aktiv sind (z. B. bei menschlichen Blutgruppen) oder mehr als zwei Varianten/Allele eines Gens vorliegen.

Abbildung 2: Diagramm eines DNA-Abschnittes



Quelle: Hubbard & Wald (1999)

Experimenten mit Bakterien und Viren in den 40er und 50er Jahren entpuppte sich das Molekül *Desoxyribonucleinsäure (DNA)* als Träger der Erbanlagen und 1953 stellten James Watson und Francis Crick ihr Modell der Doppelhelix-Struktur der DNA vor.

Man kann sich die DNA als zwei Bänder vorstellen, die zu einer Spirale verwunden sind. In regelmäßigen Abständen sind diese Bänder horizontal durch Brücken verbunden, die aus jeweils zwei genau zueinander passenden Nucleobasen bestehen. Es gibt vier verschiedene Nucleobasen: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T), aber nur A und T sowie C und G passen zusammen. Auf einem Band können die Basen in beliebiger Reihenfolge hintereinander vorkommen. Mit der Reihenfolge auf einem Band ist die Reihenfolge der Basen des anderen Bandes genau festgelegt. Lautet die Basenfolge eines Stückes DNA „AAGTC“, so bleibt für das andere Band nur „TTCAG“ (Abb 2). Durch dieses Prinzip sind beide Bänder immer komplementär und die DNA kann bei jeder Zellteilung leicht verdoppelt und an die Tochterzellen identisch weitergegeben werden. Die DNA liegt in Form langer fa-

denförmiger Moleküle vor, die im Inneren der Zellen im Zellkern in einzelnen Chromosomen aufgespult sind.

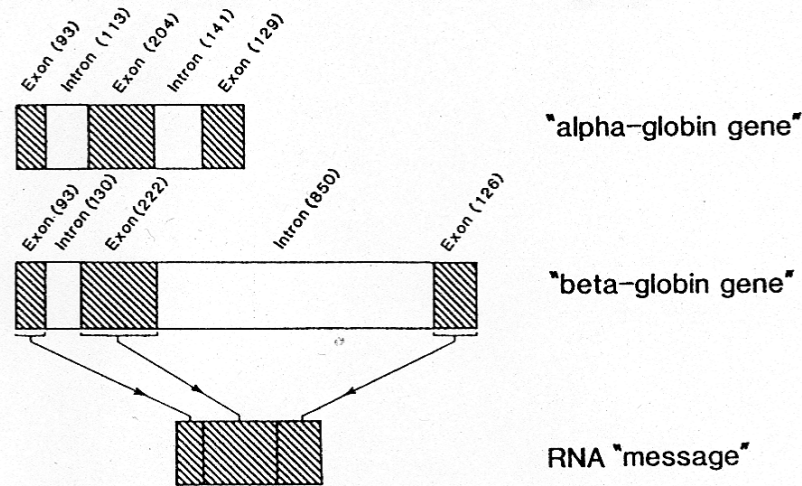
2.2 Gene und Proteine

Die DNA eines jeden Chromosoms trägt tausende von Informationseinheiten, die sogenannten **Gene**. Sie bestehen aus kurzen DNA-Abschnitten und enthalten die Anweisung für die Herstellung von **Proteinen**, den Grundsubstanzen aller Lebensprozesse. Viele Hormone sind Proteine ebenso wie die Bausteine des Immunsystems (Immunglobuline oder Antikörper) und das Hämoglobin (Farbstoff der roten Blutkörperchen, der die Zellen mit Sauerstoff versorgt). Haare und Nägel bestehen aus dem Protein Keratin. Muskeln ziehen sich zusammen oder erschlaffen mit Hilfe von Proteinen. Aber vor allem wirken Proteine als Enzyme, d. h. sie katalysieren Stoffwechselprozesse: Die Zelle baut ihre Bestandteile mittels eines feinen Netzwerkes von Stoffwechselprozessen Schritt für Schritt auf oder ab. Jeder dieser Schritte vollzieht sich mit Hilfe spezifischer Enzyme sehr schnell – bei manchen Stoffwechselreaktionen tausende von Malen in der Sekunde.

Ende der 60iger Jahre hatte man den **genetischen Code** entschlüsselt und herausgefunden, wie die Zelle die darin enthaltene biologische Information nutzt: Die Reihenfolge der Nucleobasen in einer funktionellen Einheit der DNA (Gen) wird übersetzt in die Reihenfolge der Aminosäuren (100 und mehr), aus denen sich ein Protein zusammensetzt. Jeweils drei Nucleobasen kodieren eine Aminosäure – die Nucleobasen fungieren also als „chemische Buchstaben“. So kodiert die Basenfolge **CAAGTAGAC** z. B. die Aminosäurefolge Glutamin (**CAA**), Valin (**GUA**), Asparaginsäure (**GAC**).

Die in der DNA enthaltene Botschaft wird in mehreren Schritten in das zugehörige Protein übersetzt: Als erstes wird die genetische Information von der DNA auf ein chemisch verwandtes Molekül (Ribonucleinsäure: RNA) übertragen. Diese *messenger-RNA* (m-RNA) transportiert als Boten-Gen die genetische Information vom Zellkern zu den Zellstrukturen, wo die Proteinsynthese stattfindet. Bei Bakterien wird die Information in einer einfachen Weise abgelesen – eine Base nach der anderen. Bei höheren Organismen, also auch beim Menschen, enthält ein als Gen fungierender DNA-Abschnitt auch Basenfolgen, die keine kodierende Funktion haben (sog. *Introns*). Die für die Proteinherstellung benutzten Genstücke (*Exons* genannt) müssen erst herausgeschnitten und dann zusammengefügt werden. Diese Exons liegen nicht immer auf demselben Chromosom. Ein Beispiel ist das menschliche Hämoglobin, das aus zwei Ketten besteht. Das Gen für die alpha-Kette befindet sich auf Chromosom 16, das für die β -Kette auf Chromosom 11 (Abb. 3). Neueren molekularbiologischen Erkenntnissen zufolge können auf dem Weg vom eigentlichen Gen (DNA) zum Boten-Gen (m-RNA) verschiedene Botschaften entstehen, die zu unterschiedlichen Proteinen führen: etwa dadurch, dass die Genstücke (Exons) unterschiedlich kombiniert werden („alternative splicing“) oder die RNA nachträglich verändert wird. Die Genfunktion ist also weitaus komplizierter als man zunächst angenommen hatte.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gene für die alpha- und beta-Globinkette des roten Blutfarbstoffs



The DNA that specifies the amino acid sequence of the alpha-chain of human globin consists of 426 bases, grouped into three exons, separated by two introns that contain 113 and 141 bases. The DNA that specifies the beta-chain is similar, except that its three exons, containing a total of 441 bases, are separated by one intron of 130 bases and a much longer one containing 850 bases. (The sickle-cell allele is a mutated form of this gene.)

Quelle: Hubbard & Wald (1999)

Eines der zentralen von Crick (1966, zit. nach Graumann 2000) formulierten Dogmen der Molekularbiologie geht von einer hierarchischen Beziehung zwischen Genen und Organismus aus (genetischer Determinismus). Den Genen wird dabei übermäßige Kontrolle und Macht zugeschrieben, anstatt sie als Teil der gesamten Produktionsmaschinerie der Zellen und des Organismus anzusehen. Das Gen – so spottet der Harvard-Biologe Lewontin (1993) – sei zum „Fetisch“ geworden, zur „mysteriösen autonomen Macht“. Tatsächlich aber mache das Gen allein gar nichts, sei nur Teil eines weit komplizierteren chemischen Produktionsprozesses, in dem Gene, Proteine und Umwelt zusammenwirken. Die Insulinkonzentration im Blut etwa muss entsprechend der Blutzuckerkonzentration variieren. Das Insulingen muss also auf die Umweltinformation „Zuckerkonzentration“ reagieren. Bei einem Coli-Bakterium ist Zucker das Signal für die Zelle, ein Protein herzustellen, das Zucker spaltet. Am An- und Abschalten der Produktion dieses Proteins sind bestimmte Teile des Gens selbst beteiligt – eine ebenso wichtige wie meist unbeachtete Funktion. Gene bestimmen, welches Protein der Organismus herstellt und sie sind zugleich Teil jenes Signalsystems, das die Herstellung der Proteine in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen reguliert. Gene agieren also nicht autonom, sondern in Reaktion auf die Umweltbedingungen:

„A living organism at any moment in his life is the unique consequence of a developmental history that results from the interaction of and determination by internal and external forces. The external forces, what we usually think of as „environment“, are themselves partly a consequence of the activities of the organism itself as it produces and consumes the conditions of its own existence. Organisms do not find the world in which they develop. They

make it. Reciprocally, the internal forces are not autonomous, but act in response to the external. Part of the internal chemical machinery of the cell is only manufactured when external conditions demand it. For example, the enzyme that breaks down the sugar lactose, to provide energy for bacterial growth is only manufactured by bacterial cells when they detect the presence of lactose in their environment“ (Lewontin 1993, S. 63).

3. Das Human Genome Projekt

Das Human Genome Projekt wurde 1990 in den USA als öffentliches Großforschungsprojekt ins Leben gerufen, um das menschliche Genom zu „entschlüsseln“. Heute ist es ein internationales Projekt, an dem sich Institutionen in den USA, England, Japan, China, Frankreich und Deutschland beteiligen. In Europa schlossen sich vor allem England und Frankreich früh an diesem Unternehmen an – der britische gemeinnützige Wellcome Trust ist mittlerweile einer der wichtigsten Geldgeber für die Genomforschung überhaupt. Seit 1995 hat auch Deutschland ein nationales Programm, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft getragen wird (Deutsches Humangenomprojekt: DHGP). In einem „Innovationsbündnis von Politik, Wissenschaft und Industrie“ (BMBF 2001) kooperieren DHGP und BMBF mit dem „Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.“, zu dem sich deutsche Pharma- und Biotechnologiefirmen zusammengeschlossen haben.

Im Juni 2000 verkündeten die Genforscher im Weißen Haus in Washington, sie hätten das Erbgut des Menschen „entschlüsselt“ – das internationale Konsortium unter der Leitung von Francis Collins und das seit 1998 konkurrierende Forschungsteam um Craig Venter, Präsident der Firma Celera Genomics (USA). Im Februar 2001 veröffentlichten sie die Ergebnisse in *Nature* und *Science*: eine erste, noch lückenhafte Genomlandkarte, auf der die Abfolge der chemischen Buchstaben der DNA, Orientierungspunkte (Marker) sowie Position und Zusammensetzung bereits bekannter Gene eingetragen sind. Diese Karte ist zunächst nur eine Forschungsressource für die eigentliche Arbeit der Genomforschung: Es geht darum, alle 30.000-40.000 Gene im Genom zu identifizieren und ihre *Funktion* aufzuklären einschließlich der molekularen Pfade der Krankheitsentwicklung und -entstehung.

3.1 Vorgeschichte

Bevor die Analyse des menschlichen Genoms auf die molekularbiologische Forschungsagenda gesetzt werden konnte, bedurfte es erst der Entdeckung besonderer gentechnischer Werkzeuge. Beginnend mit den 70iger Jahren wurde es möglich,

1. menschliche DNA-Stücke in kurzer Zeit für Laborexperimente zu vervielfältigen (*Klonierung*),
2. die Abfolge der Nucleobasen eines DNA-Stückes zu ermitteln (*Sequenzierung*) und
3. Gene und andere DNA-Abschnitte im menschlichen Genom zu verorten (*Kartierung*).

zu 1. und 2.: Anfang der 70iger Jahre gelang es, mit der Technik der rekombinanten DNA⁶ genetisches Material höherer Lebewesen zu vervielfältigen: Mit Hilfe von molekularen Scheren schneidet man ein Stück aus der DNA heraus und verpflanzt es in ein Bakterium. Dieses Bakterium vermehrt sich dann normal und vervielfältigt dabei auch das fremde Stück DNA. Auf diese Weise kann man aus ein paar Kopien eines menschlichen DNA-Stückes große Mengen davon gewinnen. Ende der 80iger Jahre kamen dann weitere Techniken hinzu, so u. a. die Polymerase Chain Reaction (PCR), mit der DNA-Stücke auch in vitro, d. h. ohne die Hilfe von Laborlebewesen, schnell vervielfältigt werden konnten. In den 70iger Jahren entwickelten Walter Gilbert and Allan Maxam an der Harvard University, and Frederick Sanger an der Cambridge University Techniken für die Sequenzierung von DNA-Stücken und Anfang der 80iger Jahre war man in der Lage, diesen Prozess zu automatisieren und damit erheblich zu beschleunigen (Judson 1999).

zu 3.: Die DNA besteht aus etwa 3 Milliarden Nucleobasen – A's, C's, G's und T's – in Folge, ohne Symbol für den Beginn eines Gens, und ohne Endzeichen. Deshalb bedurfte es Methoden, mit deren Hilfe man sich in diesem Territorium zurechtfinden konnte. Die ersten Hilfsmittel waren – wie bei der Orientierung in einer neuen Umgebung – Karten, in diesem Fall Chromosomenkarten. **Kartierung** nennt man den Prozess, bei welchem Position und Abstand von Genen oder anderen Meilensteinen im Genom auf den Chromosomen bestimmt werden. Da die Gene erst noch nicht identifiziert waren, nutzte man als Zwischenschritt genetische **Marker** als Orientierungshilfen. Dabei handelt es sich um DNA-Abschnitte, deren Positionen auf einem Chromosom identifiziert werden können.

Ende der 70iger Jahre entdeckten David Botstein und Kollegen die ersten Marker, die über das ganze Genom verstreut lagen und auf den Schnittstellen bestimmter Enzyme basierten. Molekulare Scheren – sogenannte Restriktionsenzyme – zerschneiden DNA immer dort, wo sich eine bestimmte Folge von Nucleobasen befindet, z. B. am Ende von „ATTGCA“. Einige dieser Schnittstellen variieren aufgrund von Mutationen von Individuum zu Individuum. Diese Marker sind also vielgestaltig oder *polymorph* in der genetischen Terminologie: Lässt man die gleiche DNA-Region durch das gleiche Enzym bei verschiedenen Individuen zerschneiden, so sind die resultierenden DNA-Stücke in der Regel unterschiedlich lang, weshalb die Marker „Restriction Fragment Length Polymorphisms“ (RFLP's) genannt werden (Botstein et al. 1980). Die einfachsten Polymorphismen, bei denen nur eine Base ausgetauscht ist, wurden später „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNP's) genannt. Man fand auch noch andere als Marker geeignete Polymorphismen, die auf Wiederholungen oder Auslassungen von DNA-Abschnitten basieren (z. B. „Variable number of tandem repeats“ (VNTRs oder „Minisatelliten“) oder „Simple tandem repeats“ (STRs oder „Mikrosatelliten“), Murray et al. 1994, Schork et al. 2000). Solche polymorphen Marker eignen sich nicht nur für die Genomkartierung, sondern auch als Werkzeug für die Suche nach Krankheitsgenen (s. Kapitel 4).

Als Mitte der 80iger Jahre die wesentlichen molekularbiologischen Techniken verfügbar waren, kamen Wissenschaftler in den USA auf die Idee, die DNA des Menschen im großen Stil

⁶ Die Methode der rekombinanten DNA ist auch Grundlage für die Gentechnik (oder: Genetic Engineering). Auf diese Weise kann z. B. ein Bakterium dazu veranlasst werden, größere Mengen etwa des menschlichen Insulins, eines Blutgerinnungsfaktors oder eines Wachstumshormons zu erzeugen.

zu sequenzieren. Das Human Genome Project geht im wesentlichen zurück auf die Initiativen des Molekularbiologen Robert Sinsheimer, Kanzler der Santa Cruz University of California, und Charles DeLisi, Physiker und Direktor des Office of Health and Environment am Department of Energy (DOE) in Washington⁷. Als enthusiastischen Mitstreiter fanden sie bald nobelpreisgekrönte Molekularbiologen wie Walter Gilbert und James Watson. Das Human Genome Projekt sollte der Biologie den Einstieg in „Big Science“ ermöglichen, die bis dahin der Physik vorbehalten war.

In den Waffenforschungslaboratorien des DOE konnte man auf Erfahrung mit der Genomforschung zurückblicken: Dort war schon untersucht worden, ob Nachkommen der Überlebenden von Hiroshima Mutationen in ihrem Genom aufwiesen und 1983 eine Datenbank für DNA-Sequenzen eingerichtet worden (Angier 1990). Angesichts der ungewissen Verteidigungs- und Energiepolitik war das DOE auf der Suche nach neuen Forschungsprojekten, die seine großen Forschungslaboratorien in Los Alamos und Livermore am Leben halten sollten. Im September 1987 ordnete der Energieminister an, drei Genomforschungszentren einzurichten und brachte das Human Genome Projekt auf die Agenda des Kongresses. Dieser Vorstoß des DOE sorgte für Aufregung im National Institute of Health (NIH). Nach anfänglichen Bedenken unterstützte auch James Wyngaarden, damaliger Direktor des NIH, das Genomprojekt. 1988 wurde im NIH ein „Office for Human Genome Research“ gegründet, das 1989 zum „National Center for Human Genome Research“ (NHGRI) aufstieg und nun zu den 18 Instituten des NIH gehört.

Unter den Biomedizinern gab es zu dieser Zeit aber auch erhebliche Bedenken gegen das Sequenzierungsprojekt, auch aus den Reihen des molekularbiologischen Establishments. Im Zentrum der Kritik stand das Argument, es sei verfrüht, das gesamte menschliche Genom in einem Crash-Projekt zu entschlüsseln. Man werde am Ende einen Berg größtenteils uninterpretierbarer Daten erzeugt haben mit wenig Ahnung von der biologischen Funktion dieses genetischen Materials (Angier 1990).

3.2 Das Forschungsprogramm

Übersicht 1 zeigt die Forschungsziele des Human Genome Projektes. Hauptaufgabe ist es, (1) das Genom des Menschen und verschiedener wichtiger Modellorganismen zu *sequenzieren*, d. h. die Reihenfolge aller chemischen Buchstaben der DNA zu ermitteln und (2) die etwa 30.000-40.000 Gene zu finden und ihre Funktion zu erforschen.

Eine noch lücken- und fehlerhafte Arbeitsversion der DNA-Sequenz wurde im Februar 2001 veröffentlicht (Bahnsen 2001). Für die Sequenzierung musste man Roboter und besonders rechengewaltige Computer einsetzen. Die Genomforscher erstellten zunächst orientierende Genomlandkarten mit großer Markerdichte. DNA-Stücke bekannter Position wurden dann in kleinere Stücke zerschnitten. Die Sequenzierungsmaschinen markierten jede der vier Nucleobasen A,C,T und G mit einer anderen Farbe und die Reihenfolge der Farben, die aus den Maschinen strömten, repräsentierte die Reihenfolge der Nucleobasen der DNA. Mit Hilfe eines

⁷ In den folgenden Abschnitten zur Vorgeschichte des Human Genome Projektes stütze ich mich auf Text von Daniel Kevles (1999).

Computers setzte man die kleinen Teile wieder zu dem ursprünglichen DNA-Stück zusammen, wobei die Schwierigkeit darin bestand, die passenden Enden zu finden. Die vom öffentlichen Konsortium produzierten Daten werden in öffentlich zugängliche Datenbanken gespeichert, z. B. in „Genbank“, die vom National Center for Biotechnology Information (NCBI) der National Library of Medicine unterhalten wird (www.ncbi.nlm.nih.gov). Die Sequenzdaten sind bislang immer noch unvollständig und fehlerhaft.

Übersicht 1: Forschungsziele des U.S. Human Genome Projekts

1. Teil: 1990-1998

- Erstellung von Genom-Landkarten und Entwicklung von Kartierungs-Technologie
- Entwicklung von Technologie für die Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Identifikation von Genen
- Mapping oder Sequenzierung des Genoms von Labor-Organismen (u. a. Coli-Bakterium, Hefe, Laborrundwurm, Fruchtfliege und Maus)
- Entwicklung einer Bioinformatik-Infrastruktur (Datenbanken, Software etc.) für die Handhabung der genetischen Information

2. Teil: 1998-2003:

- Sequenzierung des menschlichen Genoms
- Identifikation der Unterschiede im menschlichen Genom (Human Sequence Variation)
- Entwicklung von Techniken für die Analyse von Genfunktionen (Functional Genomics)
- Vergleichende Genomforschung (Mensch-Maus etc.)

2-5 % des jährlichen Budgets des HGP werden für die Erforschung der sozialen Implikationen der Genomforschung ausgegeben: „Ethical, Legal and Social Implications Research“ (ELSI-Programm).

Quelle: nach Collins & Galas (1993) und Collins et al. (1998)

Diese Daten sind zunächst nichts anderes als eine Forschungsressource für Biologie und Biomedizin. Sie sind erst der Ausgangspunkt für die eigentliche Genomforschung, der es um die Aufklärung der *Funktion* der Gene und der von ihnen codierten Proteine geht. Welche Funktion haben die Gene in der Zelle? Wann werden im Laufe der Entwicklung – von der befruchteten Eizelle bis zum Alter – welche Gene an- und abgeschaltet? Nach Walter Gilbert, Erfinder der DNA-Sequenzierung, werden diese Fragen die Biologie des 21. Jh. beschäftigen (Gilbert 1999). In der Medizin geht es um die Frage, welche Rolle die Gene bei der Krankheitsverursachung und -entwicklung spielen.

Bei aller Euphorie über die Entschlüsselung wird meist übersehen, dass mit den Sequenz-Daten nur ein Manuskript mit 3,2 Mrd. chemischen Buchstaben vorliegt, deren Bedeutung man nicht kennt. Der erste Schritt auf dem Weg zum Verständnis dieser biologischen Information besteht darin, die Abschnitte identifizieren, die als Gene fungieren. Das ist nicht einfach, denn Gene machen nur etwa 2 % der gesamten DNA aus und liegen darin verstreut mit riesigen Passagen dazwischen, über deren Sinn bisher nur spekuliert werden kann.⁸

Wenn man einen Genabschnitt im Genom identifiziert hat, kennt man damit noch nicht seine *Funktion*. In der laufenden Forschungsperiode des Human Genome Projektes will man Technologien entwickeln, die den gewaltigen Sprung von der Kenntnis der chemischen Buchstaben eines Gens zum Verständnis seiner Funktion ermöglichen sollen. Fachsprachlich nennt man dies „**Functional Genomics**“. Solche neuen Forschungsansätze sind z. B. die Expressionsanalyse, die Proteomik und die vergleichende Genomforschung.⁹ Übersicht 2 zeigt die Agenda der Genomforscher für das 21. Jahrhundert.

Obwohl alle Zellen des Körpers die gleichen Gene besitzen, sind sie je nach Gewebetyp und physiologischem Zustand einer Zelle ganz unterschiedlich aktiv. Mit der *Expressionsanalyse*, kann man Tausende von Genen gleichzeitig daraufhin untersuchen, ob sie aktiv sind („exprimiert“ werden). Technisch wurde das möglich durch die neu entwickelte DNA-Microarray- oder „DNA-Chip“-Technologie. Man erhält ein Genaktivierungsmuster der Zellen, das Hinweise auf die Funktion geben kann (Lockhart & Winzeler 2000, zit. nach Collins & McKusick 2001). Gegenwärtig wird die Expressionsanalyse vor allem angewendet, um die Krebsdiagnostik zu verfeinern. So hat das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) 1988 das „Cancer Genome Anatomy Project“ begonnen. Ziel ist es, eine verfeinerte Klassifikation von Krebs entwickeln, die auf molekularen, in der herkömmlichen feingeweblichen Zelldiagnostik nicht sichtbaren Charakteristika der Tumoren beruht. Man hofft, dass diese differenziertere Diagnostik eine differenziertere Therapie ermöglichen wird (Stephenson 1999, Bittner et al. 2000).

⁸ Es gibt verschiedene Techniken, DNA-Abschnitte zu identifizieren, die als Gene fungieren: Menschliche Zellen machen regelmäßig Kopien von aktiven Genen. Man kann diese Kopien aus den Zellen isolieren und Fragmente daraus sequenzieren. Diese Fragmente (Expressed Sequence Tags: EST's) werden in einer Datenbank gespeichert. Man kann Gene entdecken, indem man die DNA-Sequenz im gesamten Genom mit diesen Fragmenten in der Datenbank vergleicht. Oder man vergleicht die menschliche DNA mit der von Labororganismen, bei denen man die Position der Gene schon kennt .

⁹ Begriffe wie „Genomics“ oder „Proteomics“ beziehen sich auf das explorative Vorgehen, bei dem man große Mengen an Information über biologische Moleküle erzeugt, ohne zu wissen, welche davon wichtig ist. Der gigantischen Datenmenge will man mit den Techniken einer neuen Disziplin, der „Computational Biology“, Herr werden.

Übersicht 2: Forschungsfelder and Prognosen: Genomics

Hauptforschungsfelder	Prognose
Bestimmung aller menschlichen Gene und Proteine	Tausende von neuen Medikamenten für Herzkrankheiten, Krebs, Diabetes, Asthma etc.
Bestimmung aller häufigen Varianten im Genom, Bestimmung der erblichen Faktoren bei nahezu allen häufigen Krankheiten, und Verfeinerung der Technologie für „low-cost“ Gentests	Individualisierte präventive Medizin auf der Basis des genetischen Risikos Pharmakogenomik: Verbesserung des Outcomes von medikamentöser Therapie Abschätzung des Risikos von Schadstoffen spezifisch für ein Individuum
Bestimmung von Regulationssignalen, die die Expression in allen menschlichen Genen beeinflussen – im normalen und abnormen Zustand	Therapien für Entwicklungsdefekte Genaue molekulare Analyse von Tumoren als Grundlage für die Auswahl der Therapie
Bestimmung der Proteinstruktur durch eine Kombination von experimentellen und computergestützten Methoden	„Designer Drugs“ basierend auf einer präzisen 3-dimensionalen Kenntnis der molekularen Ansatzpunkte
Entwicklung von sicheren und wirksamen Vektoren für den Gen-Transfer für viele verschiedene Gewebe	Genherapie für seltene Krankheiten und einige häufige
Energische Analyse der ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen der Genomforschung	Rechtlicher Schutz gegen genetische Diskriminierung Überblick über die Anwendung von Gentests Verbreitung der Genetik in der medizinischen Praxis, „genetische Alphabetisierung“ von Ärzten und Patienten

Quelle: Collins & McKusick (2001)

Mit einer ähnlich groß angelegten Forschungsstrategie will man auch die Proteine untersuchen. Mit der **Proteomik** sollen sämtliche Proteine, die in einem bestimmten Zelltyp wirken, analysiert werden – ihre Zahl, Struktur, ihre Lokalisation innerhalb der Zelle und ihre Interaktionen (Pandey & Mann 2000). Bisherige Ansätze untersuchten meist nur ein Protein oder eine Gruppe ähnlicher Proteine, mit unterschiedlichen Methoden und in unterschiedlichen biologischen Kontexten. Von der Charakterisierung aller Proteine und ihrer Interaktionen verspricht man sich neue chemische Ansatzpunkte für Medikamente (Bumol & Batanabe 2001).

Eine große Rolle in der biologischen und medizinischen Forschung spielt die **vergleichende Genomforschung**: Die Genforschung hat herausgefunden, dass Gene in erstaunlich hohem Maße während der Evolution bewahrt wurden. Viele Gene des Menschen und vieler anderer

Lebewesen stammen also von einem gemeinsamen „Urgen“ ab. Wegen dieser Ähnlichkeit können Genexperimente an Modellorganismen Hinweise auf die Funktion menschlicher Gene liefern. In den 90iger Jahren wurden die Genome einiger wichtiger Modellorganismen wie das Darmbakterium *Escherichia Coli*, die Bäcker- und Bierhefe und der Fadenwurm sequenziert. Im März 2000 hatte man das Genom der Fruchtfliege fertiggestellt. Am Genom des wichtigsten Labortiers für Krankheitsmodelle – der Maus – wird gegenwärtig noch gearbeitet. Fast jedes menschliche Gen hat ein Pendant bei der Maus. Man kann also die Funktion der entsprechenden Gene bei der Maus untersuchen und dadurch auch Hinweise auf die Funktion menschlicher Gene erhalten. An der Maus arbeitet man z. B. mit der sogenannten „Knock-out-Technologie“. Man kann mittlerweile gezielt Gene stillegen (knock out) oder auch austauschen und dann beobachten, welche Folgen das fehlende oder veränderte Gen für den Organismus hat. Über diesen Weg hat man z. B. zwei menschliche Gene für Zellrezeptoren (CCR5 und CXCR4) gefunden, die bei der Infektion der Zelle durch das AIDS-Virus eine entscheidende Rolle spielen (O'Brien et al. 1999).

Die Forschung zur Aufklärung der Genfunktionen steht erst an ihrem Anfang. Kritikern auch unter den Molekularbiologen zufolge wird sie noch viele Überraschungen und Probleme mit sich bringen. Die Funktion von Genen sei komplizierter als man sich heute vorstellen könne. „*Das menschliche Genom wurde nicht konstruiert – es hat sich in der Evolution entwickelt* (Judson 1999).“ Ein Gen kann beispielsweise nicht nur verschiedene Funktionen haben – Gene interagieren auch in komplexen Netzwerken miteinander. Eine solche Überraschung haben die Genomforscher gerade erlebt: Noch im Jahr 2000 hatten sie geschätzt, der Mensch besitze etwa 70.000 bis 100.000 Gene. Im Februar 2001 musste diese Zahl nach unten korrigiert werden. Nur noch etwa 30.000-40.000 sollen es jetzt sein – weniger als doppelt so viele wie beim Rundwurm (Wade 2001). Daraus schließt man, dass die höhere Komplexität des menschlichen Organismus nicht durch eine größere Anzahl von Genen erreicht wird, sondern durch eine kompliziertere Funktion – aus einem Gen können z. B. verschiedene Proteine hergestellt werden. Auch bei Arbeit mit „Knock-Out“ Mäusen hat man solche Überraschungen erlebt: Man hat z. B. Mäuse gezüchtet, denen das Gen für ein Protein fehlt, welches das Wachstum bestimmter Immunzellen (T-Zellen) fördert. Entgegen allen Erwartungen funktioniert bei diesen Mäusen das Immunsystem hervorragend; sie entwickeln nur eine chronische Entzündung in der Darmschleimhaut, die auf eine vermehrte Aktivität von T-Zellen zurückzuführen ist. Erwartet hatte man aber eine verminderte T-Zellaktivität, da den Mäusen ja das stimulierende Gen fehlt (Hahmann 2000).

„Many biologists acknowledge that these large-scale sequencing initiatives, although useful, are based on faith in the predictive powers of genomic sequences, a view presupposing straightforward correspondence between genes, structures and functions; a „genetic program“. But with transposons, exons, and introns, and with splicing and posttranslation modification, the relation is plastic, context-dependent and contingent“ (Kay 2000, S. 326).

In der **Krankheitsursachenforschung** interessiert man sich derzeit vor allem für *kleine genetische Unterschiede* zwischen den Menschen. Man hat inzwischen herausgefunden, dass im Genom häufig Varianten der Buchstabenfolge vorkommen – an einer bestimmten Stelle im Genom können Nucleobasen fehlen, ausgetauscht oder zusätzlich eingefügt sein. Viele Gene-

tiker sehen in dieser genetischen Variation auf der Ebene der DNA-Struktur („DNA-sequence variation“) den Schlüssel zu angeborenen Anfälligkeiten gegenüber den Volkskrankheiten und angeborenen Reaktionen auf Arzneimittel und anderen Unterschieden im Phänotyp der Menschen: „Relating these differences to human phenotypes offers the alluring prospect for a genetic understanding of the basis of human distinctions in appearance, talent behaviour, hereditary disease, inflammatory reaction, and host response to infectious diseases including HIV“ (O’Brien 2000 et al., S. 564). Den weitaus größten Teil der Variation machen einzelne, ausgetauschte Nucleobasen, sogenannte „Single-Nucleotide Polymorphismen“ (SNPs) aus (Collins et al. 1998). So könnte man z. B. im Genom eines Menschen „AAGGCTAA“ lesen, während man bei einem anderen „ATGGCTAA“ findet – eine Thymidin-Nucleobase (T) hat den Platz einer Adenin-Nucleobase (A) eingenommen. Solche SNPs kommen im Genom etwa alle 500 bis 1000 Nucleobasen vor – man schätzt, dass es zwischen zwei Menschen 1.5 bis 2 Millionen solcher genetischer Unterschiede gibt (Wang et al. 1998, zit. nach O’Brien et al. 2000). Gegenwärtig kooperieren Pharmafirmen und öffentlich finanzierte Forschung bei dem Unternehmen, sämtliche SNPs im Genom zu identifizieren und Technologien zu entwickeln (Microarrays oder „DNA-Chip“), mit Hilfe derer man das Genom eines Menschen in kurzer Zeit daraufhin testen kann, ob bestimmte SNPs vorhanden sind (Schork et al. 2000).¹⁰

4. Wie kommt die genetische Epidemiologie zu ihren Erkenntnissen?

Bis Ende der 70er Jahre kam die Humangenetik kaum über die Art von Beobachtungen hinaus, die Anfang des 20. Jh. der englische Arzt Garrod anstellte, als er als erster die Mendel’sche Methodik auf eine menschliche Krankheit anwendete: Im Jahr 1902 veröffentlichte er einen Artikel über die Vererbung der Alkaptonurie, einer harmlosen Erkrankung, bei der sich der Urin an der Luft schwarz färbt. Garrod hatte das Auftreten dieser Krankheit in den Stammbäumen mehrerer Familien über Generationen zurückverfolgt und aus der Häufigkeit, mit der sie jeweils an die nachfolgende Generation weitergegeben wurde, auf den Erbgang geschlossen (Judson 1999). Die gentechnischen Entwicklungen machten dann Ende der 70er Jahre möglich, menschliche Gene molekularbiologisch im Labor zu untersuchen. Seit etwa Mitte der 80er Jahre hat sich das Fachgebiet der genetischen (molekularen) Epidemiologie herausgebildet (Khoury et al. 1993). Wie der molekularen Humangenetik geht es in dieser Disziplin darum, krankmachende Gene zu identifizieren. Zunächst richtete sich ihr Interesse auf die seltenen, eindeutig genetisch bedingten Krankheiten wie Zystische Fibrose und die Huntington’sche Krankheit. Bald weitete sie ihr Terrain aber auch auf die häufigen chronischen Krankheiten aus.

¹⁰ SNP-Datenbanken werden erstellt von den vier Firmen Genset, Incyte, Celera und Curagen, einem großen Konsortium, in dem akademische Forschungszentren mit großen Pharmafirmen kooperieren (APBiotech, AstraZeneca PLC, Aventis, Bayer AG, Bristol-Meyar Squibb Company, Hoffmann-LaRoche, Glaxo-Wellcome PLC, IBM, Motorola, Novartis, Pfizer Inc, Searle, SmithKLine Beecham PLC, <http://snp.org/db/snp/map>) sowie im Rahmen des Human Genome Projektes (www.ibc.wustl.edu/SNP, Schork et al. 2000).

4.1 Ätiologische Modelle

Man kann sich Krankheiten mit einer genetischen Komponente entlang eines Kontinuums vorstellen: Am einen Ende des Spektrums macht es ein bestimmtes Gen einem Menschen unmöglich, normal zu funktionieren und zu leben ganz gleich, in welcher Umwelt er lebt. Am anderen Ende macht ein bestimmtes Gen einen Menschen unter bestimmten Umweltbedingungen anfälliger gegen die Krankheit (Baird 2000). Entlang dieses Kontinuums fallen die Krankheiten in drei grobe Kategorien:

1. monogenetische Krankheiten
2. Krankheiten, die auf den starken Effekt eines Hauptgens zurückgeführt werden und
3. sog. multifaktorielle Krankheiten.

zu 1: Bei den *monogenetischen* Krankheiten reichen Veränderungen in einem Gen aus, um die Krankheit hervorzurufen. Sie werden nach den Mendel'schen Regeln vererbt (rezessiv, dominant oder geschlechtsgebunden) und kommen in der Bevölkerung selten vor. In diese Kategorie gehören die klassischen Erbkrankheiten wie die Zystische Fibrose, die Huntington'sche Krankheit, die Bluterkrankheit und auch einige sehr seltene Krebserkrankungen wie das Li-Fraumeni-Syndrom. Es gibt auch Mendel'sche Unterformen bei den häufigen Krankheiten, z. B. bei Alzheimer, Parkinson und Diabetes Typ II. Diese Formen zeichnen sich durch einen früheren Krankheitsbeginn und oft auch schwereren Verlauf aus.

Ein Beispiel für die Kategorie der monogenetischen Krankheiten ist die Zystische Fibrose (CF), eine der häufigsten Erbkrankheiten bei Europäern. Sie beruht auf Veränderungen in einem Gen für ein Protein, das den Transport von Chloridionen durch die Zellmembran reguliert („Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance“: CFTR). Trägt ein Mensch zwei Kopien (eine vom Vater und eine von der Mutter) einer Mutation im CFTR-Gen, so wird er mit nahezu 100 % Wahrscheinlichkeit krank. Das mutierte Gen codiert ein Protein, das die Chloridionen nicht durch die Zellmembran schleusen kann. Dadurch wird das Sekret wichtiger Drüsenzellen (Schweißdrüsen, Bauchspeicheldrüse und Bronchien) zu zähflüssig, wodurch es zu lebensgefährlichen Komplikationen kommt (Cystic Fibrosis Consensus Statement 1997).

Aber selbst bei den klassischen Erbkrankheiten ist die Ätiologie komplizierter als man auf den ersten Blick annimmt, denn es gibt ganz unterschiedliche Schweregrade und Verläufe. Manche Individuen mit CF etwa haben schwere Funktionsstörungen der Lunge und des Magen-Darm-Traktes, die schon im Laufe des ersten Lebensjahres in Erscheinung treten, während andere erst als Jugendliche oder Erwachsene relativ milde Symptome bekommen. Seit der Identifizierung des CF Gens und seiner wichtigsten Mutation ($\Delta F508$) hat man noch mehr als 600 andere Veränderungen in diesem Gen gefunden. Den variablen Krankheitsverlauf kann man jedoch nur zum Teil mit den unterschiedlichen Mutationen erklären: Aus der Art der Mutation im CF-Gen lässt sich zwar die Funktion der Bauchspeicheldrüse relativ gut vorhersagen, aber nicht, wie schwer die Lungenfunktionsstörung sein wird, welche Lebensqualität und Überleben am stärksten beeinflusst. Man nimmt an, dass auch hier modifizierende Gene und Umweltfaktoren eine Rolle spielen (Cystic Fibrosis Consensus Statement 1997).

zu 2: Bestimmte Unterformen häufiger Krankheiten wie der erbliche Brust- oder Darmkrebs haben eine starke genetische Komponente, die aber das Krankheitsgeschehen bei weitem nicht so stark wie bei den klassischen Erbkrankheiten bestimmt. Man nimmt an, das hier *ein Hauptgen* zusammen mit anderen Genen und Umweltbedingungen für die Krankheit verantwortlich ist. Trägt eine Frau eines der beiden Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2, so wird sie mit einer Wahrscheinlichkeit von „nur“ 50 und 80 % im Laufe ihres Lebens krank. In manchen Familien werden diese Krankheiten in ähnlicher Weise wie die klassischen Erbkrankheiten weitergegeben. Man geht davon aus, dass diese Familien einen ungewöhnlich hohen Hintergrund an Anfälligkeit haben, so dass ein Hauptanfälligkeitssen hinreicht, die Schwelle zur Krankheitsentstehung zu überschreiten (Strachan & Read 1996). Genetische Veränderungen, die das Krankheitsrisiko sehr stark erhöhen, kommen in der Bevölkerung selten vor: Mutationen im BRCA1-Gen oder BRCA2-Gen etwa tragen ca. 0.25 % der Frauen (Holtzman & Marteau 2000). Diese „Brustkrebsgene“ sind deshalb nur für einen kleinen Teil (ca. 5 %) aller Brustkrebserkrankungen verantwortlich.

Monogenetische Krankheiten und solche, die auf den Effekt eines Hauptgens zurückgehen, werden in der Literatur oft in der Kategorie „*genetische Erkrankungen*“ zusammengefasst (z. B. Collins 1999).

zu 3: Für die meisten häufigen Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs etc. nimmt man an, dass sie durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Anfälligkeit, Umweltbedingungen und Altern entstehen (*multifaktoriell bedingte Krankheiten*).¹¹ An der erblichen Komponente sind viele verschiedene Gene mit jeweils nur geringer Wirkung beteiligt. Das heißt nicht, dass die Rolle der Gene bei den häufigen Krankheiten vernachlässigbar ist. Es bedeutet jedoch, dass es sehr schwierig ist, die einzelnen beteiligten Gene aus diesem komplexen Bedingungsgefüge zu isolieren (Holtzman 2001).

Multifaktorielle Krankheitsgene beeinflussen etwa den Verlauf von Infektionskrankheiten oder die Anfälligkeit gegenüber Schadstoffen wie Zigarettenrauch. Den Genetikern zufolge sollen relativ häufig vorkommende Genvarianten (Polymorphismen) anfälliger oder resistenter gegenüber den häufigen Krankheiten machen („Common Disease - Common Variant“-Hypothese, Cargill et al. 1999). Wie die Genomforschung herausgefunden hat, ergeben sich solche Polymorphismen daraus, dass Nucleobasen an einer bestimmten Stelle im Genom ausgetauscht, zusätzlich eingefügt oder fehlend sind. Am häufigsten sind einzelne ausgetauschte Nucleobasen (sog. SNPs, vgl. Kap. 3.2.). Solche kleinen Änderungen in Abschnitten, die Gene enthalten oder an der Genregulation beteiligt sind, könnten die Funktion des zugehörigen Proteins oder auch der Genregulation leicht verändern.

Als Modell für die Rolle der Gene bei multifaktoriellen Erkrankungen wird häufig die Alzheimer-Krankheit herangezogen: Man kennt inzwischen einige Gene, die in leicht veränderter

¹¹ In der Genetik wird zwischen „polygen“ und „multifaktoriell“ unterschieden. Von einem polygenen Merkmal spricht man, wenn an seiner Ausprägung mehrere Gene beteiligt sind. Multifaktoriell ist ein Merkmal, wenn sowohl Gene als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Streng genommen sind alle Krankheiten multifaktoriell, auch die monogenetischen, da die äußeren und inneren Bedingungen fast immer zumindest den Verlauf beeinflussen. Während aber bei den monogenetischen Krankheiten *ein* Gen eine starke Durchschlagskraft hat, nimmt man für die häufigen Krankheiten an, dass viele verschiedene Gene und Umweltfaktoren involviert sind.

Form den Untergang von Nervenzellen beschleunigen. Einer dieser genetischen Risikofaktoren ist das Apolipoprotein E, ein Transportmolekül für Fett. Das Gen für dieses Eiweiß kommt in drei Varianten vor, die zu drei leicht unterschiedlichen Proteinen führen. Eine dieser Varianten (fachsprachlich: Allel) – das ApoE4 – findet man bei Alzheimer-Kranken häufiger als bei Kontrollpersonen (Roses 1997, Corder et al. 1993).

Polymorphismen kommen in der Bevölkerung relativ häufig vor. Sie könnten deshalb trotz kleiner Wirkungen für einen größeren Anteil aller Krankheitsfälle in der Bevölkerung verantwortlich sein (in epidemiologischer Terminologie: kleines relatives Risiko, aber größeres zuschreibbares Risiko).

Insgesamt weiß man noch nicht genug über die genetische Variation auf der Ebene der DNA-Struktur und ihre Bedeutung für die Krankheitsentstehung – die „Common Disease-Common Variant“-Hypothese hat deshalb in dieser Generalisierung spekulativen Charakter. Man weiß gar nicht, welche der unzähligen SNPs, die mit großem Aufwand identifiziert werden, überhaupt eine Auswirkung auf die Funktion haben. Kleine Änderungen in einem Gen können völlig „stumm“ sein – in einem Protein können Aminosäuren ausgetauscht sein, ohne dass sich seine Funktion ändert. Die schiere Menge an Variation im Genom spricht dafür, dass nur wenige dieser Polymorphismen auch funktionell – also physiologisch – bedeutsam sind (Schork et al. 2000).

4.2 Exkurs: Humangenetische Forschung vor der Ära der Gentechnik¹²

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verband sich die genetische Forschung eng mit der Eugenikbewegung – den Ideen und Aktivitäten, die auf die Verbesserung der menschlichen Rasse durch Manipulation der Erbanlagen abzielten. In den Augen eugenisch denkender Wissenschaftler und Ärzte – das waren die meisten – sollte genetisches Wissen auf soziale Probleme angewendet werden. Ihr größtes Forschungsinteresse galt Merkmalen, die für soziale Lasten verantwortlich gemacht wurden, vor allem der geistigen Behinderung, „Schwachsinn“ genannt. Auch den genetischen Ursachen von Krankheiten – z. B. Diabetes, Tuberkulose und Epilepsie – galt nicht nur ein medizinisches Erkenntnisinteresse, sondern vor allem ein ökonomisches.¹³

Ein Großteil der genetischen Forschung in Europa und den USA wurde in Instituten für Eugenik durchgeführt. Die Genetiker schlossen aus dem Muster des familiären Auftretens einer Krankheit auf die Erbllichkeit, und zwar entweder dadurch, dass sie versuchten, Mendel'sche Erbgänge zu identifizieren, oder dadurch, dass sie Korrelationen von Krankheitshäufigkeiten zwischen Verwandten berechneten. Zu diesem Zweck wurden medizinische Akten ausgewertet oder mit Hilfe von Feldstudien Stammbäume konstruiert. Man schickte z. B. Mitarbeiter in ländliche Gemeinden, die Interviews durchführten und Abstammungsdokumente auswerteten. Das andere methodische Standbein war die Zwillingsforschung, vor allem in Deutschland.

¹² Die folgenden Abschnitte zur Geschichte der Genetik basieren auf Kevles (1999).

¹³ Auf einer Ausstellung in Philadelphia 1926 zeigte etwa eine Tafel der Amerikanischen Gesellschaft für Eugenik mit blinkenden Lichtern an, dass jede 15 Sekunden hundert Dollar des Betrachters in die Betreuung von Personen mit „schlechten Genen“ flössen.

Typisch für die genetische Forschung während dieser Zeit sind die Arbeiten des Biologen Charles Davenport, Leiter des Eugenics Record Office in Cold Spring Harbor (USA)¹⁴: Zeigten Familien-Stammbäume eine hohe Inzidenz einer Krankheit oder Behinderung, so schloss Davenport auf biologische Vererbung und versuchte, aus dem Vererbungsmuster einen Mendel'schen Erbgang herauszulesen. Auf diese Weise fand er, dass Schwachsinn, Epilepsie, Alkoholismus, Armut und Kriminalität vererbbar seien. Einige seiner Merkmalsdefinitionen waren grotesk. Die Liebe zum Meer etwa, die Davenport bei Marineoffizieren beobachtete, erkannte er als „Thalassophilie“ und schloss aus der Beobachtung, dass sie nur bei Männern vorkam, auf einen geschlechtschromosomen-gebundenen Erbgang. Auch der Psychologe Goddard entdeckte einen Mendel'schen Erbgang hinter jedem Merkmal. Schwachsinn, so behauptete er, sei „a condition of mind or brain which is transmitted as regularly and surely as color of hair or eyes“ (Goddard 1914, zit. nach Kevles 1999).

Einige Eugeniker, vorwiegend in England, unternahmen auch schon den Versuch, menschliche Krankheitsgene zu kartieren, indem sie Blutgruppen als Marker benutzten. Viel Aufwand wurde in Kopplungsanalysen gesteckt, allerdings ohne Erfolg. Es gelang den Genetikern schließlich, ein paar wissenschaftlich haltbare Ergebnisse zu produzieren. Bei einigen gut definierbaren Merkmalen – z. B. Farbenblindheit – konnten sie den Erbgang identifizieren. Sie lieferten Evidenz dafür, dass an der Entstehung von Krankheiten wie Hämophilie und der Huntington'sche Krankheit nur ein Gen beteiligt ist. In den meisten Fällen kamen sie aber zu falschen Schlussfolgerungen, weil sie die Mendel'sche Theorie mit Spekulationen verbanden. Dabei vernachlässigten sie komplexe ätiologische Modelle zugunsten vereinfachender „Ein-Gen“-Hypothesen und blendeten kulturelle, ökonomische und andere externe Bedingungen für Krankheitsentstehung und Verhalten aus.

Nach dem 2. Weltkrieg versuchte sich die medizinische Genetik vom Geruch der Eugenik und Pseudowissenschaft dadurch zu befreien, dass sie sich der Erforschung präzise messbarer, eindeutig erblich bedingter Krankheiten wie Stoffwechselerkrankungen und Krankheiten des Blutes konzentrierte. Dabei kam ihr das rasch wachsende Wissen über die biochemischen Vorgänge im menschlichen Organismus zu Hilfe. So fand man z. B. 1948 heraus, dass es sich bei der Sichelzellenanämie um eine Erkrankung handelt, die auf ein verändertes Hämoglobinemolekül („roter Blutfarbstoff“) zurückgeht. Mitte der 60iger Jahre war eine große Zahl von angeborenen Stoffwechselerkrankungen bekannt, von denen man annahm, dass sie auf einen Enzymdefekt zurückgehen. In den 50iger Jahren wurden geeignete Färbetechniken entwickelt, mit Hilfe derer die einzelnen menschlichen Chromosomen eindeutig voneinander unterschieden werden konnten. Dadurch wurde es möglich, gröbere genetische Defekte zu identifizieren, die zu Krankheitssyndromen führen: So entdeckte man z. B. 1959, dass das Down-Syndrom auf einer Chromosomenanomalie beruht, bei der das Chromosom Nr. 21 in dreifacher statt normalerweise in zweifacher Kopie vorliegt.

¹⁴ Dieses Institut war neben dem Galton Laboratory for National Eugenics am University College in London das bedeutendste Eugenik-Institut im angelsächsischen Raum.

4.3 **Wie findet man ein Krankheitsgen?**

Das Human Genome Projekt – die Entwicklung von Markern und die Identifizierung von Orten im Genom, an denen sich Gene befinden – haben die Suche nach Genen für die genetischen Krankheiten erheblich erleichtert und beschleunigt. Heute sind die Gene für eine große Zahl dieser Erkrankungen bekannt. Je tiefer man sich jedoch im multifaktoriellen Dickicht bewegt, desto größere methodische Schwierigkeiten tauchen auf: Nach Anfälligkeitgenen muss – anders als bei den relativ einfachen Erbkrankheiten – in einem Verursachungsknäuel gesucht werden, in das viele Gene und Umweltfaktoren verwickelt sind, die miteinander interagieren. Erschwerend kommt hinzu, was man ätiologische Heterogenität nennt: Eine Krankheit kann über verschiedene Wege entstehen – in der Epidemiologie „Verursachungspfade (Causal Pathways)“ genannt (Rothman 1986) – und in jedem dieser Wege sind verschiedene Umweltfaktoren und Gene wirksam.

Alle im folgenden erklärten Untersuchungsansätze erfordern, bei den Studienteilnehmern (z. B. Mitglieder einer Familie oder Personen, die an einer Fall-Kontroll-Studie teilnehmen) Informationen über den Krankheitsstatus zu erheben und ihre DNA im Labor daraufhin testen, ob sie eine bestimmte genetische Veränderung in ihrem Genom enthält.

4.3.1 **Erfolgreich bei den Erbkrankheiten: Kopplungsanalysen**

Die Gene, die den genetischen Krankheiten zugrundeliegen, wurden fast alle mit der Kopplungsanalyse („Linkage Analysis“) entdeckt: Die Kopplungsanalyse kombiniert die Analyse von Stammbäumen mit gentechnischen Methoden. Damit kann man ein Gen identifizieren, ohne zuvor seine Funktion zu kennen¹⁵: Man bestimmt zunächst den ungefähren Ort im Genom, an dem sich das Krankheitsgen befindet und sucht dann an dieser Stelle genauer nach dem mutmaßlichen Gen. Dazu benötigt man Genomlandkarten mit Markern, wie sie im Rahmen des Human Genome Projektes entwickelt wurden¹⁶. Ziel der Kopplungsanalyse ist es, zwei Marker zu identifizieren, zwischen denen sich das Gen befindet, die also an das gesuchte Gen „gekoppelt“ sind. Liegen Gen und Marker nahe beieinander, so werden sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch gemeinsam vererbt. Der Grund dafür liegt in einem Phänomen, das „Crossing-Over“ genannt wird: Bei der Bildung der Keimzellen (Eizelle oder Spermium) tauschen die Chromosomen (eins vom Vater, eins von der Mutter) DNA-Stücke aus. Dadurch kann zum Beispiel das Gen für die Augenfarbe von der Mutter auf dem Chromosom landen, das vom Vater stammt, und so eine neue Kombination weitervererbt werden. Je näher zwei Merkmale auf einem Chromosom beieinanderliegen, desto unwahrscheinlicher ist eine solche

¹⁵ Gene hat man auch schon vor der Ära des Human Genome Projektes gefunden. Dafür musste man aber wissen, welche Funktionen bei der Krankheit gestört waren. Auf diese Weise wurde z. B. das Gen für die Phenylketonurie entdeckt. Bei dieser Erbkrankheit kann aufgrund eines Enzymmangels die Aminosäure Phenylalanin nicht verstoffwechselt werden. Wird keine entsprechende Diät eingehalten, so häufen sich schädliche Stoffwechselprodukte an, was u. a. zu geistiger Retardierung führt. Zum Zeitpunkt der Gensuche Anfang der 80iger Jahre wusste man bereits, dass das in der Leber exprimierte Enzym Phenylalaninhydroxylase fehlt. Man hat also dieses Enzym aus der Leber gewonnen und mit Hilfe von Antikörpern die zugehörige m-RNA isoliert. Aus der mRNA erzeugte man die komplementäre DNA und konnte so einen spezifischen DNA-Klon isolieren (Stachran & Read 1996).

¹⁶ Die ersten Karten mit Markern gab es bereits Anfang der 80iger Jahre. Sie hatten jedoch einen viel geringeren Informationsgehalt als detaillierten genetischen und physikalischen Karten, die im Rahmen des Human Genome Projektes erstellt wurden (vgl. Kapitel 3).

Neukombination. Bei der Kopplungsanalyse schließt man aus der Häufigkeit, mit der ein Marker zusammen mit der Krankheit auftritt, auf die Distanz zwischen Marker und mutmaßlichem Krankheitsgen im Genom. Hat man einen gekoppelten Marker gefunden, so muss man im zweiten Schritt in der Nähe des Markers nach dem Gen suchen (positionelle Klonierung). Dieser Prozess konnte vor der Ära des Human Genome Projektes sehr lange dauern – unter Umständen mussten Millionen von Basenpaaren durchkämmt werden. Das Gen für die Zystische Fibrose war das erste, das auf diese aufwendige Weise – ohne vorheriges Wissen über seine biochemische Funktion – gefunden wurde (Rommens et al. 1989). Auch die Gene für den familiären Brustkrebs (BRCA1 und BRCA2) entdeckte man mit dieser Methode (Hall et al. 1990).

Mittlerweile hat man auch die Möglichkeit, in Datenbanken nach geeigneten „Kandidatengen“ (über deren Funktion mindestens Hypothesen existieren) zu suchen, die in derselben Region wie der Marker liegen. Mit diesem Verfahren hat man z. B. das Gen für eine erbliche Augenkrankheit (Retinopathia pigmentosa) entdeckt, bei der die Netzhautpigmente verklumpen, was schließlich zur Erblindung führt. In einem großen Stammbaum fand man eine Kopplung dieser Krankheit mit einer Region auf Chromosom 3. Das Rhodopsin – Rhodopsin ist ein Netzhautpigment – war zu dieser Zeit bereits isoliert, sequenziert und derselben Genomregion zugeordnet worden. Es kam also als Kandidat für weitere Untersuchungen in Frage. Tatsächlich zeigte sich dann, dass bestimmte Mutationen in diesem Gen nur bei Erkrankten, aber nicht bei Gesunden, vorkommen (Dryja et al. 1990).

4.3.2 Häufige Krankheiten: Auf der Suche nach den Nadeln im Heuhaufen

Bevor sich die Genetiker auf die Gensuche machen können, müssen sie zunächst Evidenz dafür finden, dass Gene bei der Verursachung überhaupt eine Rolle spielen. Als erster Hinweis darauf gilt die Beobachtung, dass die Krankheit auch familiär gehäuft auftritt. In diesem Falle stellt sich die Frage, ob diese Häufung genetisch oder umweltbedingt ist. Familienmitglieder teilen nicht nur Gene, sondern unter Umständen auch gemeinsame Lebensstile und Umweltexpositionen. Um genetische und umweltbedingte Faktoren auseinanderzudividieren, wurde eine Reihe von statistischen Verfahren entwickelt, die jedoch selten zu eindeutigen Ergebnissen führen (Strachan & Read 1996).

Ein gängiges Verfahren sind *Zwillingsstudien*: Eineiige Zwillinge sind genetisch identische Klone; sie teilen bis auf wenige Ausnahmen alle Gene. Zweieiige Zwillinge haben wie Geschwister nur durchschnittlich die Hälfte aller Gene gemeinsam. Genetisch bedingte Merkmale sollten also bei eineiigen Zwillingen besser übereinstimmen als bei zweieiigen und bei vielen Eigenschaften ist das auch der Fall. Ob solche Übereinstimmungen allerdings nicht daher rühren, dass eineiige Zwillinge in stärkerem Umfang eine gemeinsame Umgebung haben als zweieiige – sie sehen sich sehr ähnlich, werden oft gleich angezogen und wahrscheinlich gleich behandelt –, lässt sich aber mit dieser Art von Untersuchung nicht eindeutig klären. Strachan und Read (1996) zufolge geben *Adoptionsstudien* die validesten Antworten: Man muss adoptierte erkrankte Menschen finden, die an einer bestimmten Krankheit leiden, die bekanntermaßen familiär auftritt und untersuchen, ob die Krankheit in ihrer biologischen oder in

ihrer Adoptivfamilie gehäuft anzutreffen ist. Auf diese Weise hat man z. B. Evidenz für genetische Faktoren bei der Schizophrenie gefunden (Kety et al. 1994).

Gibt es Hinweise auf eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Krankheitsverursachung, so geht es darum, ein Anfälligkeits (oder Resistenz-)gen zu finden. In den meisten Fällen weiß man zu wenig über menschlichen Genvarianten und deren Funktion, um sie als Risikofaktoren in epidemiologischen Studien untersuchen zu können. Deshalb wird die klassische *Kopplungsanalyse*, die zunächst für die Analyse von klassischen Erbkrankheiten entwickelt wurde und keine Kenntnis der Funktion voraussetzt, auch bei den komplexen Krankheiten angewendet. Dies geschieht unter der Vorstellung, dass an der Krankheitsentstehung nur ein oder mehrere Hauptanfälligkeitsgene beteiligt sind. Man sucht also wie bei den genetischen Krankheiten in bestimmten Familien Hinweise auf den Ort im Genom, an dem sich ein Gen befinden könnte. Dieses Verfahren führt aber bei den komplexen Erkrankungen zu methodischen Problemen (Risch 1992, Lander & Schork 1994): Bei der statistischen Analyse muss man verschiedenen Parameter angeben (Penetranz, Zahl der involvierten Gene, Allelhäufigkeiten u. a.), über die oft nur spekuliert werden kann. Es kam daher auch häufig vor, dass spektakuläre Ergebnisse später als falsch zurückgezogen werden mussten. Dieses Schicksal ereilte z. B. Studien zur Schizophrenie und zur manisch-depressiven Psychose, die angeblich den Ort im Genom gefunden hatten, an dem sich „das“ Schizophrenie-Gen und „das Gen“ für die manisch-depressive Psychose befinden sollten (Byerley 1989, Robertson 1989, Risch & Botstein 1996).

Nach solchen und anderen Einbrüchen wurden als Alternative sogenannte modellfreie Kopplungsverfahren entwickelt, bei denen weniger Annahmen nötig sind. Man kann z. B. untersuchen, welche Marker betroffene Geschwisterpaare gemeinsam haben. Mit diesem Verfahren der „*Affected Sib Pairs*“ hat man etwa versucht, Gene für die Anfälligkeit für Typ 1 Diabetes zu kartieren: Zunächst typisierten die Wissenschaftler 96 Paare erkrankter Geschwister mit Hilfe von 290 Markern, die auf dem gesamten Genom verstreut liegen. Unter den 55.000 Genotypen¹⁷, die sich daraus ergaben, zeigten erkrankte Geschwister eine signifikante Gemeinsamkeit von 20 Chromosomenregionen: Darunter waren zwei Anfälligkeitsregionen (HLA und die Region, in der sich das Insulingen befindet), die vorher schon bekannt waren. Die anderen zeigten nur schwache Assoziationen, bei denen es sich auch um ein „Hintergrundrauschen“ handeln konnte (Thomson 1994, Davies et al. (1994) zit. nach Stachran & Read 1996). Die Unterscheidung von falsch positiven und echten Anfälligkeitsgenen stellt das Hauptproblem bei diesen Studien dar.

Man kann Anfälligkeitsgene auch mit *epidemiologischen Assoziationsstudien* (also auf Bevölkerungsebene und nicht in Familien) identifizieren. Im Kern geht es darum, die Häufigkeit einer Genvariante oder eines genetischen Markers bei gesunden und kranken Personen zu vergleichen – das klassische Vorgehen der Epidemiologie. Dadurch, dass jetzt die gesamte Sequenz des Genoms im Computer mit unzähligen Markern und – noch unvollständig – der Position von Genen gespeichert ist, kann man dabei auf zweierlei Weise vorgehen:

¹⁷ Ein Individuum hat an einem Marker- oder Genlocus im Genom immer zwei Allele, d. h. zwei Varianten eines Markers oder Gens: Eins stammt vom Vater und eins von der Mutter.

1. Man kann für sämtliche SNP's und andere Marker im Genom gleichzeitig testen, ob sie mit einer bestimmten Krankheit assoziiert sind und darüber Hinweise auf Anfälligkeitsgene erhalten, ohne deren Funktion vorher zu kennen. Man sucht also nicht direkt das Krankheitsgen, sondern einen Marker, der sich in dem Gen oder in der Nähe des gesuchten Gens liegt.¹⁸
2. Man geht von sogenannten Kandidatengenen aus, also Genvarianten, deren Funktion bereits bekannt ist oder zu deren Funktion bereits Hypothesen existieren (Collins et al. 1997, Cargill et al. 1999, Schaid et al. 1999). Kritische Stimmen aus den Reihen der Genforscher weisen darauf hin, dass man beim gegenwärtigen Wissensstand aber kaum in der Lage sei, die biologische Plausibilität statistischer Assoziationen zwischen kleinen Genveränderungen (SNPs etc) und Krankheiten zu überprüfen. Um die Epidemiologen in die Lage zu versetzen, biologisch plausible Hypothesen zu formulieren, müssten zunächst die Grundlagenforscher Licht ins Dunkel bringen (Gambaro et al. 2000).¹⁹

Genetisch-epidemiologische Assoziationsstudien sind mit einigen methodischen Fallstricken versehen. Durch ungeeignete Zusammensetzung der Studienpopulation²⁰ und zu viele verschiedene statistische Tests²¹ können falsch positive Assoziationen erzeugt werden. Eine besondere Schwierigkeit liegt darin, dass die Wirkungen von Anfälligkeitsgenen bei den multifaktoriell bedingten Krankheiten nur klein sind. Je kleiner die Wirkung, desto fehleranfälliger ist die epidemiologische Effektmessung. Die multifaktorielle Natur der meisten Krankheiten macht es schwierig bis unmöglich, einzelne genetische Faktoren statistisch zu identifizieren, weil die Wirkung dieser Einzelfaktoren jeweils durch die Wirkungen der vielen anderen überlagert und verzerrt wird. Bei diesen Gegebenheiten bedarf es aufwendiger und teurer Studien, um seriöse Ergebnisse zu produzieren – vor allem große Studienkollektive kombiniert mit biomedizinischer Grundlagenforschung zur pathologischen Funktion kleiner genetischer Veränderungen in den Genen.

Den Misserfolgen und Schwierigkeiten bei ihren Versuchen, die genetischen Determinanten von komplexen Krankheiten zu identifizieren, begegnen Epidemiologen und Genetiker, indem sie den technischen Aufwand immer mehr erhöhen. Das Problem sei aber kein technisches – so argumentieren die bekannten Populationsgenetiker Kenneth Weiss und Joseph

¹⁸ Fachsprachlich: Linkage Disequilibrium (LD) mapping. Die Ergebnisse solcher Studien sind abhängig von einer Reihe populationsgenetischer Faktoren (z. B. die Mutationsrate in einer Bevölkerung), die man in solchen Studien berücksichtigen muss (Schork et al. 2000).

¹⁹ Immer wieder werden vermeindliche Assoziationen zwischen einem Polymorphismus und einer Krankheit publiziert, die später nicht reproduziert werden können. Die Zeitschrift *Nature Genetics* veröffentlichte deshalb Reporting Guidelines. (Editor 1999).

²⁰ In einer Fall-Kontroll-Studie entstehen falsch positive Assoziationen, wenn Kranke und Kontrollpersonen aus unterschiedlichen Untergruppen der Bevölkerung stammen, bei denen das untersuchte Marker-Allel unterschiedlich häufig vorkommt. Ein typisches Beispiel für diesen Fehler wäre die Assoziation zwischen dem HLA-A1 Allel und der Fähigkeit, mit Stäbchen zu essen. Solch eine Assoziation könnte man in San Francisco entdecken - HLA-A1 ist bei Chinesen häufiger als bei Kauskasiern (Lander & Schork 1994).

²¹ Mit den Ergebnissen des Human Genome Projekts ist jetzt die gesamte Sequenz des Genoms mit dicht darüber verteilten Markern und - zum Teil auch - Positionen von Genen im Computer gespeichert. Man kann also viele verschiedene Kandidatengene oder Marker gleichzeitig als Risikofaktoren testen. Wenn man hundert statistische Tests durchführt, werden aber bei einem p-Wert von 0.05 fünf davon ein falsch positives Ergebnis liefern. Um diesen Fehler auszugleichen, muss man das Kriterium für statistische Signifikanz verschärfen.

Terwilliger in einem kritischen Kommentar in *Nature Genetics* –, sondern ein biologisches. Jede Krankheit habe ihre eigene genetische Architektur, hervorgebracht durch die Evolutionsgeschichte. Wie komplex diese ist, zeige das Beispiel des Globingens²²: „Subject to very strong natural selection imposed by malaria, the relatively simple phenotype „resistance to malaria“ .. has been brought about by a large number of variants, in several genes, that vary within and among populations. .. Complex traits whose genetic basis has evolved neutrally are likely to have even „noisier“ genetic architecture than traits like malaria resistance“ (Weiss & Terwilliger 2000).

5. Befunde der genetisch-epidemiologischen Ursachenforschung

Es unmöglich, die Ergebnisse der genetisch-epidemiologischen Ursachenforschung bei allen wichtigen Krankheiten darzustellen. Die Experten selbst haben Mühe, die Forschungsaktivitäten zu überblicken und zu bewerten. Um qualitätsgesicherte Ergebnisse der genetisch-epidemiologischen Forschung im Internet zu verbreiten, wurde das „*Human Genome Epidemiology Network*“ (*HuGENet*) gegründet (Khoury & Dorman 1998). Eines seiner Aufgaben ist es, Reviews zu organisieren. Für die häufigen Krankheiten liegen solche Reviews bislang nicht vor. Ich werde deshalb im folgenden den Stand der Forschung orientierend zusammenfassen und dann ausführlich auf die Rolle der Gene bei Krebs eingehen.

5.1 Gut erforscht: Krankheiten mit einer starken genetischen Komponente

Den genetischen Experten zufolge werden bald fast alle Krankheiten mit starker genetischer Komponente erforscht sein (O'Brien et al. 2000). Informationen über diese genetischen Krankheiten sind in einer Datenbank gespeichert, die jede Woche auf den neuesten Stand gebracht wird (Online Mendelian Inheritance in Man: OMIM)

In den 90iger Jahren wurden die Gene der wichtigsten klassischen **Erbkrankheiten** identifiziert, so z. B. für die Zystische Fibrose, die Muskeldystrophie Duchenne, die Huntington'sche Krankheit, die Hämophilie A (Bluterkrankheit), die Phenylketonurie und die erbliche Hämochromatose (Tab. 1). Erfolgreich war man auch bei **Subgruppen von häufigen Krankheiten**, die in besonderen Familien in ähnlicher Weise wie die Erbkrankheiten weitergegeben werden. So fand man in der ersten Hälfte der 90iger Jahre Gene, die das Risiko für Darmkrebs (Familiäre Polyposis und Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer – HNPCC) und Brustkrebs stark erhöhen (für eine ausführliche Darstellung vgl. Abschn. 5.3). Ebenso entdeckte man Gene für stark genetisch bedingte Blutfetterhöhungen (Familiäre Hypercholesterinämie (FH), Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) u. a.) und Blutdruckerhöhungen (z. B. Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA) oder Liddle-Syndrom, Williams et al. 2000), (Tabelle 1). Stark erblich bedingte Unterformen hat man auch bei anderen Volkskrankheiten gefunden, z. B. bei Diabetes Typ 2 und der Alzheimer-Krankheit.

²² Proteinkomponente des roten Blutfarbstoffs

Tabelle 1: Die häufigsten genetischen Krankheiten und die zugrundeliegenden Gene

Krankheit	Inzidenz	Gene
Monogenetisch		
Zystische Fibrose	1:4000	CFTR
Muskeldystrophie Duchenne	1:4000	DMD
Fragiles-X-Syndrom	1:4000	FMR
Huntington'sche Krankheit	1:5000 - 1:10000	HD
Hämophilie A	1:10000	F8C
Phenylketonurie	1:10000	PAH
Polyzystische Nierenkrankheit	1:1500	PKD1, PKD2
Erbliche Krebskrankheiten*		
Brust-Ovarial-Krebs	1:4000	BRCA1, BRCA2
Li-Fraumeni-Syndrom		p53
Ataxie-Teleangiektasie		ATM
Familiäre Polyposis des Dickdarms	1:4000 [§]	APC
Nicht-polypöser erblicher Dickdarmkrebs (HNPCC)	1:2000	hMSH2m, hMLH1, PMS1, PMS2
Kardiovaskuläre Krankheiten		
Familiäre Hypercholesterinämie	1:500	LDLR
Hyperlipidämie		APOE

* Das Lebenszeitrisko für Darmkrebs beträgt bei Kaukasiern etwa 4 %. Frauen haben ein etwa 10-14 % Risiko, im Laufe ihres Lebens Brustkrebs zu bekommen.

§ variiert von 1:120 bei Ashkenazi-Juden bis 1: 4000 in anderen Populationen.

Quelle: modifiziert nach Ommen et al. (1999).

5.2 Im multifaktoriellen Dickicht: die häufigen Krankheiten

Auf der aktuellen Forschungsagenda stehen die häufigen Volkskrankheiten. Anfängliche Hoffnungen, auch diese Krankheiten (nicht nur Subgruppen) auf die starke Wirkung einzelner Hauptgene zurückführen zu können, mussten schließlich begraben werden. Man geht nun davon aus, dass im multifaktoriellen Ursachengefüge viele verschiedene Gene mit jeweils kleiner Wirkung die Anfälligkeit oder Resistenz erhöhen (vgl. Abschn. 4.1.). In diesem Amalgam aus genetischer Anfälligkeit und Umwelteinflüssen will man einzelne Gene identifizieren und ihre Interaktion mit jeweils anderen Genen und Umweltfaktoren untersuchen. Dabei erwartet man für die einzelnen Genvarianten kleine Wirkungen – relative Risiken in der Größenordnung von 2 oder weniger (Todd 1999).

Es gibt keine Krankheit, auf deren genetische Risikofaktoren das Scheinwerferlicht der Forschung derzeit nicht gerichtet wird. Besonders Interesse gilt den Krebskrankheiten, der Koro-

naren Herzkrankheit, dem Bluthochdruck, Diabetes, Fettleibigkeit und psychischen Erkrankungen. Für alle Krankheiten gibt es eine Fülle von Kandidatengenen – Gensequenzen mit bekannter physiologischer Funktion oder Genorte, die mit dem Auftreten der Krankheit statistisch assoziiert sind – , die beforscht werden. Bei AIDS etwa sind es Gene, die Botenstoffe, Rezeptoren oder andere molekulare Akteure im Immunsystem kodieren. (O'Brien et al. 2000). Bei der Koronaren Herzkrankheit geht es z. B. um die vielen verschiedenen Gene, die den Cholesterinspiegel eines Menschen beeinflussen: „Individuals with similar elevated values of cholesterol have a variety of underlying conditions for which different dietary and pharmacologic approaches are needed“ (Omenn 2000).

Das US-amerikanische National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) will mit dem großangelegten multidisziplinären „*Environmental Genome Projekt (EGP)*“ die genetischen Ursachen für individuelle Unterschiede bei der Reaktion auf Umweltschadstoffe untersuchen. Im ersten Schritt geht es darum, eine Datenbank mit allen Genvarianten einzurichten, die bei der Reaktion auf Umweltschadstoffe eine Rolle spielen („Environmental Response Genes“). Die Wunschliste ist lang – sie umfasst viele molekulare Akteure des Zellstoffwechsels: Gene für Enzyme, die Schadstoffe verstoffwechseln (metabolische Polymorphismen), den Hormonstoffwechsel, Zellrezeptoren, die Reparatur von DNA-Schäden, für die Kontrolle des Zell-Zyklus und des Zelltodes, das Immunsystem und die Verarbeitung von Nahrungstoffen sowie Gene, die bei Oxydations- und Signalübertragungsprozessen eine Rolle spielen. Im nächsten Schritt will man dann Studien zur Funktion der Genvarianten und epidemiologische Studien zum Krankheitsrisiko unternehmen. Veröffentlichtes Ziel dieser Bemühungen ist es, Risiken von Umweltschadstoffen besser identifizieren zu können, indem die genetische Anfälligkeit mit berücksichtigt wird (Environmental Genome Project online 2001).

Die Erforschung der genetischen Risikofaktoren häufiger Krankheiten steht erst am Anfang. Sie ist vor allem limitiert durch fehlendes Wissen über die Funktion der in den Datenbanken gespeicherten DNA-Sequenzen. Tabelle 2 zeigt einige Beispiele von Genvarianten, die mit häufigen Krankheiten u. Arzneimittelreaktionen in Zusammenhang gebracht wurden.

Tabelle 2: Assoziationen zwischen Genvarianten und komplexen Erkrankungen oder Reaktionen auf Arzneimittel

Referenz	Gen	Krankheit/Merkmal
O'Brien et al. (2000)	CCR5 ^a u. a.	HIV-Infektion/AIDS
Flint et al. (1986)	Alpha-Thalassämie ^b	Malaria- assoziierte Anämie
Wilson et al. (1996)	ApoE ^c	Koronare Herzkrankheit
Corder et al. (1993)	ApoE ^c	Alzheimer-Krankheit
Cambien et al. (1992)	ACE ^d	Herzkrankheit
Jeunemaitre et al. (1992)	Angiotensinogen ^d	Bluthochdruck
Tiwari & Terasaki (1985)	HLA ^e	Viele Autoimmunerkrankungen u. Infektionskrankheiten
El-Omar et al. (2000)	Interleukin-1 ^f	Magenkrebs
Ebstein et al. (1996)	Dopamin D4 ^g Rezeptor	Neuigkeitssuche
Vineis et al. (1999)	CYPs, GSTs, NATs ^h	verschiedene Krebsarten
Poirier et al. (1995)	ApoE ^c	Wirkung einer Tacrine-Therapie bei Alzheimer
Carmena et al. (1993)	ApoE ^c	Wirkung einer Lovastatin-Therapie bei erblicher Hypercholesterinämie
Drazen et al. (1999)	15-LO	Wirkung einer Asthma-Therapie

^a Rezeptor auf Immunzellen (Makrophagen), nur einer von mehreren Anfälligkeits- und Resistenz-Genvarianten

^b Bestimmte genetische Veränderungen, die Anämien wie die Thalassämie oder die Sichelzellenanämie hervorrufen, machen zugleich resistenter gegenüber Malaria.

^c Apolipoprotein E (ApoE): Transportmolekül für Fett im Blut

^d Das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bildet ein Hormon (Angiotensin II), das den Blutdruck erhöht.

^e Human Leucozyte Antigen (HLA): Gene für Proteine, die die immunologische Individualität eines Menschen ausmachen. Sie sind an der Immunreaktion beteiligt und spielen deshalb u. a. eine Rolle bei der Entstehung von Infektions- und Autoimmunkrankheiten (wie Diabetes Typ I und entzündlich-rheumatische Krankheiten).

^f Botenstoff des Immunsystems

^g Botenstoff im Gehirn

^h Verschiedene Gene für Enzyme, die Karzinogene verstoffwechseln.

Quelle: nach Schork et al. (2000), ergänzt und erläutert von der Verfasserin

Für wichtige **Infektionskrankheiten** wie Malaria, Tuberkulose und AIDS sind verschiedene schützende und disponierende Genvarianten bekannt. Einen Überblick dazu geben McNicholl et al. (2000). AIDS ist – auch physiologisch – besonders gut erforscht:

AIDS ist eine komplexe, chronische Krankheit, die durch die Infektion mit dem HI-Virus ausgelöst wird. Die Infektion verringert die CD4-Immunzellen, wodurch schließlich das Immunsystem zusammenbricht. Die genetische Ausstattung beeinflusst jedes Stadium der Krankheitsentwicklung. Anfälligkeits- und Resistenz-Polymorphismen konnte man erst Ende der 90iger Jahre entdecken, als Erkenntnisfortschritte verschiedener Forschungsdisziplinen zusammenkamen: (a) Zellbiologie, Virologie und Röntgenstrukturanalyse (Identifizierung der Korezeptoren, die das HI-Virus für seinen Eintritt in die Zelle benutzt), (b) langjährige klinische Beobachtung epidemiologischer Kohorten HIV-infizierter Personen, (c) Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren, um DNA-Sequenzen zu testen, und (d) Entwicklung und Implementation von Computeralgorithmen für die genetisch-statistische Analyse von Kohortendaten. Bei mehreren 10.000 Individuen, deren HIV-Exposition, Infektion und Krankheitsprogression man im zeitlichen Verlauf beobachtet hatte, wurde der Zusammenhang zwischen Genotyp und Krankheits-Outcome untersucht. Man kannte bereits eine ganze Reihe von Kandidatengen – Gene für Zellrezeptoren, Botenstoffe und andere molekulare Akteure des Immunsystems. Die Varianten dieser Gene (SNP-Polymorphismen u. a.) wurden dokumentiert und zum großen Teil auch pathophysiologisch untersucht (O'Brien et al. 2000).

Tabelle 3: Genetische Einflüsse auf die AIDS-Progression*

Gen	Genotyp	Häufigkeit	Rel. Hazard	Relatives Risiko	AF/PF ^s
Verzögerung					
CCR5	+/ Δ 32	0.2	0.72	1.38	7 %
CCR2	+64I, 64I/64I	0.17	0.72	1.56	8.7 %
SDF1	3'A/3'A	0.05	0.65	1.49	2.2 %
irgendeine protektive Variante		0.36	0.69	1.72	20.4 %
Beschleunigung					
CCR5 promotor	P1/P1	0.13	1.52	2.02	11.6 %
IL 10	+/5'A, 5'A/5'A	0.41	1.44	1.28	10.2 %
HLA Klasse I	homozygot für A,B oder C	0.25	1.84	1.52	11.4 %
HLA-B	+/B*35, B*35/B*35	0.17	1.8	1.21	3.4 %
HLA-C	+Cw*4, Cw*04/C2*04	0.2	1.87	1.36	6.9 %
irgendeine Anfälligkeitsvariante		0.6	1.72	1.61	26.7 %

* CDC Kriterien: innerhalb von 5 Jahren nach der HIV-Infektion oder AIDS-freie Überlebenszeit 12 Jahre oder mehr

^s Spaltenüberschrift geändert durch die Verfasserin: AF (attributable risk): zuschreibbares Risiko, PF (protected fraction): zuschreibbare Protektion

Tabelle 3 zeigt Anfälligkeitsgene und protektive Varianten. Sie beeinflussen, wie schnell ein Mensch nach der HIV-Infektion AIDS entwickelt, welche AIDS-Symptome er bekommt und – in bestimmten Fällen auch – ob er sich nach einer HIV-Exposition überhaupt infiziert. Die schützenden Genvarianten erhöhen jeweils um etwa das 1.5fache die Chance, länger als 12 Jahre AIDS-frei zu bleiben. Die untersuchten Anfälligkeitsvarianten erhöhen das Risiko, AIDS innerhalb von 5 Jahren nach HIV1-Infektion zu bekommen, um das 1.3-2fache. Wie diese Gene miteinander interagieren, ist nicht berücksichtigt (Tab. 1).

Untypisch ist, wie gut die *biologische Plausibilität* der Assoziationen untersucht ist. Extensiven Forschungen zufolge wirken sich die aufgelisteten Genvarianten auch funktionell aus: Beispielsweise wird aufgrund der $\Delta 32$ Mutation im Gen für den CCR5-Korezeptor die Erbinformation falsch abgelesen. Im Falle, dass zwei Kopien des fehlerhaften Gens vorliegen, erscheint das Rezeptorprotein nicht auf den Zellen. Das verschließt dem HIV-1-Virus die Eintrittspforte, was eine fast vollständige Resistenz gegenüber einer HIV-1 Infektion bewirkt. Diese homozygote Form CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ kommt aber sehr selten vor ($< 1\%$, McNicholl et al. 2000) und ist deshalb in der Tabelle nicht aufgeführt. Bei der heterozygoten Form (nur *ein* mutiertes Allel, das andere ist normal: CCR5+/ $\Delta 32$) exprimieren die Zellen weniger CCR5-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Dies könnte bewirken, dass sich das Virus schlechter vermehren und ausbreiten kann. Damit ließe sich die langsamere AIDS-Entwicklung bei diesem Genotyp erklären (O'Brien et al. 2000).

Bei den **Psychischen Krankheiten** war man bislang nur bei der **Alzheimerschen Krankheit** erfolgreich: Circa 5 % der Menschen über 65 Jahre sind von diesem Leiden betroffen. Aus bislang noch ungeklärten Gründen kommt es zu einem fortschreitenden Abbau von Nervenzellen im Gehirn. Bei dieser Krankheit gibt es eine sehr seltene familiäre Form mit frühem Beginn, die dominant vererbt und auf Mutationen in drei Genen (für das Amyloid-Vorläuferprotein sowie Präsenilin I und II) zurückgeführt wird. Die häufige Form der Alzheimer-Krankheit (sporadische oder „late-onset“) konnte mit dem Gen für das Apolipoprotein E (ApoE) in Verbindung gebracht werden, einem Transportmolekül für Fett im Blut. Die ApoE4-Variante dieses Gens ist ein Risikofaktor, wobei die Effektschätzungen inkonsistent sind: Früheren Studien zufolge ist das Risiko bei einer Kopie des E4-Allels moderat erhöht (OR 2.2-4.4), während zwei Kopien das Risiko stärker erhöhen (OR 5.1-17.9, National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group 1996). Eine neuere Längsschnitt-Studie fand dagegen ein geringeres relatives Risiko (E4/E4 oder E4/E3 vs. E3/E3: 2.3). Dem E4-Allel konnte den Autoren zufolge nur ein geringer Teil der Inzidenz der Alzheimer-Krankheit zugeschrieben werden: Wenn das E4-Allel nicht existierte oder keine Wirkung hätte, gäbe es 14 % weniger Alzheimer-Fälle in der Studienpopulation (Evans et al. 1997). Eine HuGENet-Review zu diesem Thema ist geplant.

Bei anderen psychischen Krankheiten wie Schizophrenie, bipolare Erkrankungen, Depressionen u. a. tappt man noch im Dunkeln. Trotz intensiver Bemühungen gelang es bislang nicht, ein Hauptgen mit hohem Krankheitsrisiko finden. Man geht nun von multifaktorieller Verursachung aus. Einige Assoziationen mit Kandidatengen wurden berichtet (OR's 1.2 -1.5), oft mit widersprüchlichen Ergebnissen (Owen & Cardno 1999).

Bei der *Arteriosklerose* gibt es eine lange Liste von Kandidatengenen, die erforscht werden. Es handelt sich um Gene für Risikofaktoren der Arteriosklerose – z. B. Blutfette und deren Transportmoleküle, an der Gerinnung beteiligte Faktoren, Fettleibigkeit, Diabetes und Insulinresistenz, Antioxidantien, Homozystein und verschiedene Moleküle, die bei der Entstehung von Bluthochdruck eine Rolle spielen (Williams et al. (2000)). Es gibt viel zu tun – allein der Cholesterinspiegel eines Menschen wird von vielen verschiedenen Genen beeinflusst. Als wichtigster genetischer Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit gilt bislang ein Polymorphismus des Apolipoprotein E: Die ApoE4-Variante dieses Transportmoleküls für Blutfett erhöht im Vergleich zur E3-Variante leicht das Risiko (OR = 1.3, Wilson et al. 1996). Auch das Gen für das Angiotensinogen-Converting Enzyme (ACE), das bei der Regulation des Blutdrucks eine Rolle spielt, ist mit der Herzkrankheit assoziiert (Tabelle 2).

Für die Forschung zu Anfälligkeits- und Resistenzgenen bei den häufigen Krankheiten gilt dem heutigen Kenntnisstand zufolge:

1. Die biologische Plausibilität gefundener Assoziationen kann oft nicht hinreichend überprüft werden, da das Wissen über die Funktion hinter der Dokumentation von DNA-Sequenzen hinterherhinkt.
2. Falls statistische Assoziationen mit hinreichender Evidenz gefunden wurden, bewegen sich die relativen Risiken in der Größenordnung von ≤ 2 . Die zuschreibbaren Risiken können relativ groß sein, wenn der Polymorphismus in der Bevölkerung häufig vorkommt.
3. Die Ergebnisse sind oft inkonsistent. Das kann u. a. daran liegen, dass kleine Effekte anfälliger für Messfehler sind und/oder dass Interaktionen (andere Gene und Umweltfaktoren) bislang nicht berücksichtigt werden konnten. Ohne diese Interaktionen schätzt man den Effekt einer einzelnen Genvariante bei einer durchschnittlichen Ausstattung mit anderen Genen und Umweltexpositionen ebenso wie man bislang den Effekt von Expositionen bei durchschnittlicher genetischer Ausstattung gemessen hat. Je nachdem, welche anderen Gene oder Umweltexpositionen vorliegen, können aber die Effekte dieser einen Genvariante größer oder kleiner sein. Das hat eine große Bedeutung für die Aussagekraft genetischer Tests.

5.3 *Krebs: Eine Krankheit der Gene?*²³

Mitte der 80iger Jahre verkündete Dulbecco, Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin, in einem *Science*-Editorial, die Krebsforschung habe einen Wendepunkt erreicht; für weitere Fortschritte benötige man nun die gesamte Sequenz des menschlichen Genoms (Dulbecco 1986). Damals hatte die biomedizinische Krebsforschung längst das Scheinwerferlicht auf die genetischen *Mechanismen* der Krebsentstehung gerichtet: Die Onkogen-Hypothese war zum Lehrbuchwissen geworden. Danach entwickelt sich Krebs durch Mutation oder Fehlregulation bestimmter Gene, die in die Vorgänge bei der Zellvermehrung involviert sind. 1989 sollten ihre wichtigsten Verfechter, Michael Bishop und Harold Varmus, den Nobelpreis erhalten.

²³ Eine frühere Fassung des Abschnitts 5.3 ist erschienen als „Genetische Hoffnungen. Zum Wandel des Krankheitsverständnisses bei Krebs.“ Jahrbuch für Kritische Medizin Argument Verlag (2001)

Innerhalb weniger Jahre widmeten sich tausende von Forschern und Laboratorien der Onkogen-Forschung. Krebs war von einer Gruppe heterogener Krankheiten, denen ein unkontrolliertes Zellwachstum gemeinsam ist, zu einer Krankheit der Gene geworden (Fujimura 1996).

Auch als *Krebsursachen* sind die Gene ins Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt: Die Krebs Epidemiologen interessieren sich heute in erster Linie dafür, welche besondere genetische Ausstattung eines Individuums für Krebs anfälliger macht. Dabei geht es um folgende Fragen: Gibt es unter den Genen, die an der Ausscheidung von Schadstoffen beteiligt sind, weniger funktionstüchtige Varianten? Hat ein Mensch mit einer solchen Variante ein höheres Krebsrisiko, weil er Schadstoffe schlechter ausscheiden kann? Gibt es Varianten vielleicht auch bei Genen, die für Reparaturarbeiten an der DNA zuständig sind, oder bei Genen, die die Zellvermehrung regulieren usw. (Perera 1997, Caporaso 1999)?

Damit tritt die Genetik ein in den Konflikt um die Krebsursachen. Eine Sichtweise, die die individuelle genetische Anfälligkeit in den Mittelpunkt stellt, lässt sich nutzen, um die Bedeutung der physikalischen und sozialen Umweltbedingungen für die Krebsentstehung abzuwerten: Zum einen werden Krebsursachen im Individuum verortet. Zum anderen wird der politische Druck, die Umwelt menschengerecht zu gestalten, deutlich herabgesetzt durch das Versprechen der Genetiker, Menschen (z. B. als Arbeitskräfte) nach ihrer jeweiligen Anfälligkeit gegenüber krankmachenden Bedingungen unterscheiden und somit auch selektieren zu können. Um dieses Konfliktfeld zu skizzieren, der folgende Exkurs.

5.3.1 Krebs und Umwelt – Geschichte einer Kontroverse²⁴

Krebs ist eine historische Krankheit – mindestens in zweierlei Hinsicht: Einerseits haben sich die Ursachen für die Krankheit verändert²⁵; andererseits war das Krankheitsverständnis – wodurch wird Krebs verursacht und welches ist der beste Weg, mit dem Problem umzugehen? – über die Zeit dramatischen Veränderungen unterworfen. Seit spätestens Mitte des 20. Jahrhunderts sind die Rohzutaten der Krebsverursachung bekannt: Krebs wird verursacht durch Chemikalien in der Luft, im Wasser und in Lebensmitteln, durch Gewohnheiten wie Rauchen und falsche Ernährung, durch schlechte Arbeitsbedingungen, schlechte Regierungen, Pech mit der genetischen Ausstattung und der Kultur, in die man hineingeboren wurde. Faktoren der physischen Umwelt – soweit sie von Menschen gemacht werden – haben aber bei den Ursachenforschern eine viel schlechtere Chance, als mögliche Ursachen thematisiert und anerkannt zu werden als Gene, Viren oder individuelles Fehlverhalten wie Rauchen oder falsche Ernährungsgewohnheiten (vgl. Kühn 2001). So ist die Geschichte der Krebsursachenforschung durchzogen von Kontroversen über die relative Bedeutung dieser „Faktoren“, vor allem die karzinogene Bedeutung der industrieerzeugten Umweltchemikalien²⁶.

²⁴ In diesem Abschnitt stütze ich mich auf die Ausführungen von Proctor (1995), der in seinem Buch „*Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know And Don't Know About Cancer*“ historisches Material zur Geschichte der Krebsforschung präsentiert.

²⁵ Schornsteinruß tauchte als Ursache für Krebs des Hodensacks z. B. erst mit der industriellen Revolution auf, als Menschen in die Schornsteine klettern mussten, um sie vom Ruß zu reinigen (Proctor 1995).

²⁶ In diesem Zusammenhang wird bis heute darüber gestritten, ob Krebserkrankungen (im Gefolge der kapitalistischen industriellen Produktion) ansteigen, eine Debatte, die bereits im 19. Jahrhundert begann.

Die Chance der Umweltschadstoffe, ins Rampenlicht der Krebsforschung zu geraten, kam in den USA während der innenpolitischen Reformperiode der 70iger Jahre: Die 70iger Jahre waren in den USA die Ära mit der durchschlagendsten Umwelt- und Arbeitsschutzgesetzgebung. Im Jahr 1970 wurden die Gesetze „Environmental Protection Act and Clean Air Act“ und „Occupational Safety and Health Act“ (Arbeitsschutzgesetz) verabschiedet. Der Gebrauch von DDT wurde 1972 verboten. Der Strom der Umweltbewegung brachte eine Flut von Kritik an der Medizin hervor, die auch das „Krebs-Establishment“ angriff. Gemeinsam war den verschiedensten Kritiken dieser Zeit die Idee, die meisten Krebserkrankungen seien umweltbedingt und daher verhütbar. Diese Sichtweise vertrat damals auch der Direktor der IARC (International Agency for Research on Cancer) der WHO, John Higginson, in einem vielzitierten Artikel (Higginson 1969, zit. nach Proctor 1995) – er war als Angriff gegen die traditionellere Sichtweise gedacht, wonach Krebs lediglich das Produkt von Schicksal, genetischer Anfälligkeit und Altern war. Den Begriff „Umwelt“ gebrauchte Higginson im weitesten Sinne – er schloss u. a. Ernährungsfaktoren, Tabakrauch, in der Natur vorkommende Karzinogene (wie Sonnenlicht oder Schimmelpilze) sowie industriell erzeugte Umweltschadstoffe und Giftstoffe am Arbeitsplatz ein.

Ende der 70iger Jahre wurden in der Wissenschaft Stimmen laut, die den industrieerzeugten Schadstoffen eine große Bedeutung für die Krebsverursachung zuschrieben. Am mächtigsten wurde diese Sichtweise von Samuel Epstein vertreten, dem Leiter der Laboratorien für Karzinogenese und Toxikologie der „Children’s Cancer Research Foundation“ in Boston. In seinem Buch „*The Politics of Cancer*“ versucht Epstein (1979) nachzuweisen, dass die Krebserkrankungen in den Jahrzehnten nach dem raschen Anwachsen der Produktion von Stahl sowie petrochemischen und pharmazeutischen Chemikalien nach dem 2. Weltkrieg gestiegen seien. Er beschuldigte Industrieinteressen, die Evidenz für die krebserzeugende Wirkung bestimmter chemischer Substanzen verzerrt oder sogar vernichtet zu haben. Da weder Industrie noch Regierung den politischen Willen oder die Macht hätten, sich wirksam gegen Karzinogene einzusetzen, müssten Interessengruppen und Gewerkschaften dafür kämpfen.

Epstein’s Buch fand große Beachtung bei den Medien und wurde zum Hit bei Gewerkschaften in England und den USA. Die Grundzüge seiner Sichtweise fanden Zustimmung in mehreren wichtigen Gesundheitsinstitutionen und sogar politische Unterstützung in der Carter-Regierung: Im Jahr 1978 veröffentlichten neun hochrangige Wissenschaftler aus dem National Cancer Institute (NCI), dem National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) und dem National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) einen Bericht, der als das radikalste Umweltdokument angesehen werden kann, das je eine US-Regierung veröffentlicht hat. Der Bericht schätzte, der Anteil der Krebserkrankungen, die auf Asbest und fünf andere häufig an Arbeitsplätzen anzutreffenden Karzinogene (Benzol, Arsen, Chrom, Nickeloxycyde und Petroleumbestandteile) zurückzuführen sind, könne in den nächsten Jahren auf 30 % bis 40 % ansteigen. Nicht eingeschlossen waren in dieser Zahl Krebsfälle, die auf Kontamination der Umwelt durch diese Chemikalien zurückgehen. Die Wissenschaftler wiesen auch auf die Fallstricke hin, die jedem Versuch innewohnen, die krebserzeugende Wirkung von Schadstoffen am Arbeitsplatz zu messen – schlecht erhobene Daten und mehrdeutige Ergebnisse aufgrund von Phänomenen wie Latenzzeit und synergistischer Wirkungen („Estimates Paper“ 1978, zit. nach Proctor 1995).

Das „*Estimates Paper*“²⁷ fand Unterstützung beim damaligen Gesundheitsminister Josef Califano. In einer Rede vor dem US-amerikanischen Gewerkschaftsdachverband AFL-CIO verkündete er die Hauptschlussfolgerungen des Berichts – bei den medizinischen Interventionen müsse die Priorität von der Kuration auf die Prävention übergehen. Praktische Schritte folgten rasch: Mit einer Ergänzung des „National Cancer Act“ verpflichtete der Kongress den Gesundheitsminister, jährlich einen Bericht herauszugeben, der bekannte Karzinogene sowie Art und Ausmaß der menschlichen Expositionen darlegte. Califano verkündete die Einführung eines „National Toxicology Program“, mit dem die Erforschung und Identifizierung von Schadstoffen verbessert werden sollte. Auch die Arbeitsschutzbehörde (OSHA) stützte ihre Anti-Krebs-Strategie auf das „*Estimates Paper*“.

Die Kritiker stürzten sich auf dieses Papier mit dem Argument, die Bedeutung der Schadstoffe werde maßlos übertrieben. In der Folge entwickelte sich eine Kontroverse darüber, wie hoch der Anteil von Krebserkrankungen zu veranschlagen sei, die durch Umweltschadstoffe und Gifte am Arbeitsplatz verursacht werden. Im Laufe dieser Debatte wurde der Status früherer, weniger unheilvoller Schätzungen wieder aufgewertet, die allerdings spekulativen Charakter hatten: Ende der 70iger Jahre hatte die Zahl 1-6 % den Status eines Dogmas erlangt.²⁸ Philip Abelson schrieb z. B. in einem *Science*-Editorial gegen die „Krebspanik“, das „*Estimates Paper*“ lenke lediglich von dem ab, wo seiner Meinung nach die „größte Hoffnung für die Verringerung der Krebsinzidenz“ liege – „sorgfältige Beforschung von Lebensmitteln und Kochen“ (Abelson 1979, zit. nach Proctor 1995).

Der wichtigste und einflussreichste Ausdruck der Sichtweise, das „*Estimates Paper*“ habe die Bedeutung der industrieerzeugten Chemikalien übertrieben, aber war das Buch „*The Causes of Cancer*“ von Sir Richard Doll, Emeritus Professor für Medizin und Richard Peto, Dozent für Epidemiologie, beide an der Oxford University (Doll & Peto 1981). Dieser „Meilenstein“-Bericht wurde im Auftrag der Behörde für Technologiefolgenabschätzung (OTA) des ameri-

²⁷ Die Zusammenfassung des Berichts kursierte unter verschiedenen Namen: „*The Estimates Paper*“, „*Califano Report*“, „*OSHA-Papier*“, „*NCI-Dokument*“ u. a.

²⁸ Bei der Schätzung von Verursachungsanteilen muss man bedenken, dass die Summe der Anteile aller Risikofaktoren 100 % überschreiten kann - es gibt viele Kausalpfade, die zum Krebs führen. Fast alle Autoren des „*Estimates Paper*“ schätzen die Zahl von 30-40 % heute als zu hoch ein. Einer der federführenden Autoren, Marvin Schneiderman, argumentiert jedoch, die Zahl wäre heute noch korrekt, hätte man damals von „Schätzung des Potentials für Prävention“ anstelle von „Schätzung des Verursachungsanteils“ gesprochen. Wie Proctor (1995) schreibt, ist in der Tat nicht die Frage „Wieviel Prozent der Krebsfälle sind Faktor X zuzuschreiben?“ am wichtigsten, sondern vielmehr: „Welcher Anteil der Krebsfälle könnte verhindert werden, wenn man Faktor X veränderte?“ Die Ernährung könnte beispw. für 35 % aller Krebsfälle verantwortlich sein. Aber das bedeutet nicht notwendigerweise, dass man auch 35 % der Krebsfälle durch Veränderung der Ernährungsgewohnheiten verhindern könnte. Es könnte z. B. sein, dass ein Großteil des Beitrags der Ernährung zur Krebserzeugung unvermeidbar wäre – man kann z. B. nicht leben, ohne Fett zu sich zu nehmen –, und deshalb nur – sagen wir – 10 bis 20 % der Krebsfälle verhindert werden könnten. Hingegen wäre es möglich, einen bestimmten berufsbedingten Krebs völlig zu vermeiden, indem man die Exposition gegenüber dem verursachenden Schadstoff – falls er bekannt wäre – beseitigte. Ein anderes, viel tiefergehendes Problem besteht aber darin, dass sich die Ursachen gar nicht so feinsäuberlich voneinander trennen lassen wie die Krebsepidemiologen es gerne hätten: Es ist nicht immer einfach und ratsam, Umwelt- und Lebensstil voneinander zu trennen. Tabakrauch wird im allgemeinen als Lebensstil-Karzinogen angesehen. Warum sagt man nicht, Zigarettenwerbung, die Subventionierung von Tabak oder zwanghafte Ängste vorm Dickwerden seien Krebsursachen? Auch die ins Feld geführten physischen Krebsursachen werden meist als isolierte „Faktoren“ betrachtet, wie z. B. Tabak, Asbest, Dioxin. Dabei ignoriert man meist die sozialen Bedingungen, durch die sie überhaupt in einen Zusammenhang gebracht werden, in dem sie ihre pathogene Wirkung entfalten.

kanischen Kongresses geschrieben und sollte den Anteil bekannter Risikofaktoren an der Krebserzeugung in Zahlen ausdrücken. Doll und Peto fanden, daß die Mehrzahl der Krebstoten in den USA auf die Ernährung und auf Rauchen zurückging (Rauchen 30 %, der Ernährung 10-70 %, Alkohol 3 %, berufliche Expositionen 4 % und industrielle Umweltverschmutzung 2 %). „*The Causes of Cancer*“ wurde viel gerühmt. Es fand Zustimmung im NCI und in unzähligen Regierungs- und akademischen Abhandlungen. Es erschien zum richtigen Zeitpunkt: die Wahl Ronald Reagans im November 1980 bereitete den Boden für eine wegwerfendere Haltung gegenüber den Risiken industrieller Produktion. In der folgenden Dekade wurden massive Anstrengungen unternommen, die Bedeutung von Umweltschadstoffen neu zu bewerten.

Die Wahl Reagans ließ ein Schaudern durch die Umweltorganisationen gehen; die Arbeitsschutzbehörde (OSHA) und die Umweltschutzbehörde (EPA) wurden am stärksten getroffen: Ihre von Carter ernannten Leiter wurden durch Personen ersetzt, die sich mehr um Deregulierung als um die Umwelt kümmerten – viele kamen aus Industrieunternehmen, die dem Umweltschutz feindselig gegenüberstanden. Reagan's Schlüsselinstrument bei der Demontage des Arbeits- und Umweltschutzes war das Budget („Tod durch tausend Kürzungen“). Dramatische Kürzungen bedeuteten dramatische Verschlechterungen bei der Überwachung der Einhaltung von Umweltvorschriften. Auch das Mittel der Zensur wurde in den Behörden zunehmend angewendet.

Die Reagan-Ära begründete auch einen ideologischen Angriff gegen die liberale Wissenschaft und Politik der 70iger Jahre. In den 80iger Jahren bis Anfang der 90iger Jahre erschienen eine Reihe von populären Büchern neokonservativer Autoren, die gegen den „Cancer Environmentalism“ revoltierten, z. B. „*The Apocalyptics: Cancer and the Big Lie – How Environmental Politics Controls What We Know About Cancer*“ von Edith Efron (1984, zit. nach Proctor 1995), „*Toxic Terror*“ von Elizabeth Whelan (1985, zit. nach Proctor 1995) und „*Environmental Overkill*“ (1993, zit. nach Proctor) von Dixy Lee Ray. Diese Bücher versuchen, die Bedeutung industrieller Schadstoffe abzuwerten, entweder durch Verweis auf die Natürlichkeit der angeblichen Gefahren (Leben ist Chemie – das Natürliche kann man nicht vermeiden) oder durch den Hinweis darauf, dass in der Natur vorkommende Karzinogene viel gefährlicher seien als die von Menschen gemachten. Sie vermischen eine Rhetorik der Beruhigung mit einer Rhetorik des Risikos: Das Risiko soll man nicht fürchten – es ist unvermeidbar, notwendig und sogar erstrebenswert, insofern es eine Voraussetzung dafür ist, Profit zu machen.

Andere Sichtweisen der Krebsverursachung gerieten ins Blickfeld der Wissenschaftler: Radon²⁹ tauchte als wichtiges Gesundheitsrisiko auf ebenso wie die Luftverschmutzung von Innenräumen, Salz in Lebensmitteln, Fett in der Nahrung und der bewegungsarme Lebensstil. Rauchen wurde zunehmend für den Anstieg der Krebserkrankungen verantwortlich gemacht (sofern ein solcher Anstieg zugegeben wurde). Tierstudien wurden angegriffen – als schlechtes Instrument für die Vorhersage von menschlichen Krebsrisiken. Die Idee, dass es Schwel-

²⁹ Radon ist ein geruchloses radioaktives Gas, das beim natürlichen Zerfall von Uraniumfelsen und Böden entsteht. Dieses Gas kann durch Risse im Keller in Häuser eindringen und dort radioaktiv zerfallen. Das Einatmen der Zerfallsprodukte kann Lungenkrebs verursachen.

lenwerte gebe, unterhalb derer die Exposition gegenüber Schadstoffen sicher sei, erlangte neue wissenschaftliche Glaubwürdigkeit.

Eine Ikone dieser Transformation in den 80iger Jahren ist Bruce Ames³⁰, Direktor des Biochemischen Institutes an der Universität Berkeley. Der seinerzeit führende Krebsforscher in den USA schockte 1983 die Welt mit der These, die in der Natur vorkommenden Karzinogene stellen ein weitaus größeres Gesundheitsrisiko dar als die industrielle Umweltverschmutzung: Pflanzen synthetisieren toxische Chemikalien als Verteidigung gegen mögliche Feinde wie Bakterien, Pilze und Insekten und viele dieser Chemikalien sind krebserregend. Ranziges Fett enthält viele Karzinogene wie auch braun gebratenes Fleisch und andere Lebensmittel. Viele mit Schimmel kontaminierte Lebensmittel enthalten krebserregende Stoffe – Aflatoxin ist eines der stärksten bekannten Karzinogene. Chemische Fabriken stellten daher ein geringeres Risiko dar als Grünpflanzen (Ames 1983). Später entwickelte Ames neue Formeln für die Bewertung des Risikos durch Karzinogene. Danach ist z. B. ein einziges Glas Wein mehr als 20.000 mal gefährlicher als die Exposition eines Durchschnitts-Amerikaners gegenüber den stark gefürchteten polychlorierten Biphenylen (PCB's) (Ames et al. 1987). Ames ging es, wie er wiederholt betonte, nicht darum, neue Ängste hervorzurufen, sondern er wollte vielmehr alte erleichtern: Die Aufmerksamkeit der Gesellschaft dürfe nicht von den wenigen ernsthaften Gefahren – wie Rauchen und gesättigtes Fett – abgelenkt werden durch die Jagd nach hundert von kleinen oder nicht-existierenden Gesundheitsrisiken.³¹

Anfang der 90iger Jahre ist die Bedeutung industriell erzeugter Umweltschadstoffe abgewertet und die Krebsursachen werden im Individuum verortet. So heißt es in einer Review in *Science* zur Prävention von Krebs:

„Wir wissen nun genug, um energische Schritte zur Prävention eines bedeutenden Teils der Krebserkrankungen zu unternehmen. Die meisten Krebsursachen (wie Tabak, Alkohol, tierische Fette, Übergewicht, ultraviolette Strahlung) hängen mit dem Lebensstil zusammen; d. h. mit persönlichen Wahlentscheidungen und nicht mit der Umwelt. Die weitverbreitete öffentliche Wahrnehmung, wonach die industrielle Umweltverschmutzung eine wesentliche Krebsgefahr bedeutet, ist falsch.“ (Henderson et al. 1991)

Vom Konzept des individuellen Fehlverhalten ist es nicht weit zum Konzept des individuellen genetischen Defekts. Was weiß man bislang über die Rolle der Gene bei Krebs?

³⁰ Ames hatte sich in den 70iger Jahren stark für die Umwelt engagiert. Von Proctor (1995) zu seinem Sinneswandel befragt, sagte er, dass er Ende der 70iger Jahre vom linksliberalen Umweltschützer zum Wirtschaftsliberalen konvertiert.

³¹ Ames' Argument bezog seine Stärke zum Teil aus der Tatsache, dass die Umweltbewegung die Bedeutung von Lebensstil-Faktoren und aus der Natur stammenden Stoffen für die Krebserzeugung aus ideologischen Gründen vernachlässigt hatte.

5.3.2 Gene und Krebs: ein Überblick

5.3.2.1 Genetische Mechanismen der Krebsentstehung

Krebserkrankungen können auf zweierlei sehr unterschiedliche Weisen „genetisch“ sein. Im Hinblick auf den Mechanismus ihrer Entstehung (die Pathogenese) sind alle Krebskrankheiten genetisch. Bei der Entwicklung zur Krebszelle durchläuft die Zelle verschiedene Stadien. Nach diesem „Multistage Model“ besitzt jede Zelle mehrere Schutzmechanismen gegen Krebs, die alle ausgeschaltet werden müssen, bevor das unkontrollierte Wachstum beginnt. Während dieser Entwicklung werden Gene verändert, die für die Zellvermehrung zuständig sind. Sie werden in einer Weise an- und abgeschaltet, wie es bei einer normalen Zelle nicht der Fall ist. Es kommt es u. a. zu einer Aktivierung von *Onkogenen* (sie fördern die Zellvermehrung) und einem Verlust von *Tumorsuppressorgenen*³² (sie hemmen die Zellvermehrung). Dadurch verliert die Zelle die Fähigkeit, sich in ihre Umgebung einzufügen – sie fängt an, sich in einer unsozialen Art zu vermehren. In der Automobil-Analogie von Harold Varmus and Robert Weinberg (1993) ausgedrückt: Onkogene sind das Gaspedal des Krebses und Tumorsuppressorgene sind die Bremsen.

Eric Fearon und Bert Vogelstein entwickelten ein Modell für solche genetischen Vorgänge bei der Entwicklung von Darmkrebs: Darmkrebszellen entwickeln sich aus gutartigen Auswüchsen der Darmschleimhaut, sogenannten Adenomen. Im frühen Stadium sind die Adenome noch klein, im späten Stadium sind sie groß und enthalten Krebszellherde. Nach dem Modell von Vogelstein und Fearon geht diese Entwicklung mit schrittweisen genetischen Veränderungen einher. Im frühen Stadium kommt es zur Veränderung oder zum Verlust eines Tumorsuppressorgens – APC genannt – auf Chromosom 5 und zur Aktivierung eines Onkogens auf Chromosom 12; Verluste weiterer Tumorsuppressorgene auf Chromosom 18 und 17 kennzeichnen schließlich Schleimhautzellen mit bösartigen Eigenschaften (Fearon & Vogelstein 1990).

Solche Modelle beschreiben Vorgänge in Körperzellen – in diesem Fall in Zellen der Dickdarmschleimhaut –, die sich zu Krebszellen entwickeln (somatische Tumorentstehung). Weil sie nur die Gene in den Zellen des Tumors betreffen, sind diese Veränderungen *genetisch*, aber *nicht erblich*, denn sie haben keine Auswirkungen auf die genetische Ausstattung der Keimzellen (Eizellen oder Spermien). Nur die Einengung des Blicks auf diese *Mechanismen* der Krebsentstehung macht es möglich, Krebs als Krankheit der Gene zu definieren. In den meisten Fällen sind es Umweltfaktoren (im weitesten Sinne), die diese genetischen Veränderungen initiieren und befördern: Sie können in verschiedenen Stadien der Krebsentwicklung wirken. Manche schädigen direkt die DNA und rufen Mutationen im Erbgut hervor (z. B. radioaktive Strahlen oder Nitrosamine), andere wirken indirekt, indem sie u. a. sie die Genexpression verändern oder etwa die Zellvermehrung fördern (z. B. Hormone, Pestizide, Perera & Weinstein 2000).

Genetisch im zweiten Sinne sind Krebskrankheiten, wenn eine mehr oder weniger starke genetische Anfälligkeit über die Keimzellen der Eltern *ererb*t wurde. In diesem Fall sind alle

³² Tumorsuppressorgene wurden früher auch „Anti-Onkogene“ genannt.

Zellen des Körpers mit der genetischen Veränderung ausgestattet. Was weiß man über solche *angeborenen* Ursachen von Krebs?

5.3.2.2 Genetische (angeborene) Ursachen von Krebs

Starke genetische Dispositionen sind sehr seltene Ursachen von Krebs. Einer Review in *Science* zufolge sind ererbte Mutationen in den Keimzellen für ca. 4 bis 13 % aller Krebserkrankungen verantwortlich (Peltomäki et al. 1993). Für den überwiegenden Teil der Krebserkrankungen nimmt man heute an, dass sie aus einem Zusammenspiel von Umweltfaktoren und vielen verschiedenen Anfälligkeitsgenen mit jeweils nur geringer Wirkung resultieren (Hoover 2000).

5.3.2.2.1 Krebserkrankungen mit starker genetischer Komponente

Krebserkrankungen, die so stark genetisch bedingt sind, dass sie sich zum Teil sogar ohne besondere Umwelteinflüsse manifestieren, sind selten. Dazu gehören u. a. Tumoren bei Kindern wie das Retinoblastom (Netzhauttumor) und der Wilms-Tumor (Nierentumor), seltene Krebs-syndrome wie das Li-Fraumeni-Syndrom und die familiären Formen von Brust – und Darmkrebs. Die Gene, die bei diesen Krebsarten verändert sind, wurden in den 80iger und 90iger Jahren identifiziert (s. Tabelle 1).

Es zeigte sich, dass bei diesen Krebsarten zum Teil die gleichen Veränderungen geerbt werden, die bei der Krebsentwicklung ohne erbliche Ursache erst im Laufe des Lebens durch Umwelteinflüsse u. a. in den späteren Tumorzellen erworben werden. Beim Li-Fraumeni Syndrom kommt es z. B. zu einer hohen Anfälligkeit gegenüber verschiedenen Krebsarten, weil ein mutiertes, nicht funktionstüchtiges p53-Tumorsuppressorgen geerbt wurde (Strong et al. 1992). Man nimmt an, dass sich die Zellen durch diese genetische Ausstattung schon einen großen Schritt weiter auf dem Weg der Krebsentstehung befinden als normale Zellen. Sie hätten damit eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, sich durch weitere Schädigungen zu Krebszellen entwickeln.

1991 isolierten Vogelstein, Nakamura und White das APC-Gen, das der **Familiären Polyposis** des Dickdarms zugrunde liegt (Kinzler et al. 1991, zit. nach Proctor 1995). Die Familiäre Polyposis ist eine sehr seltene Erkrankung – nur etwa eine von 10.000 Personen ist davon betroffen (Coughlin & Burke 2000). Bei dieser Krankheit entwickeln sich im Dickdarm viele Polypen (Schleimhautauswüchse), die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebstumoren entarten. Das APC-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das auch in die genetischen Vorgänge bei der Entwicklung von nicht-erblichem Darmkrebs involviert ist (Vogelstein-Modell s.o.). Im Falle der familiären Polyposis des Darms wird die Mutation in diesem Gen nicht erworben, sondern geerbt. 1993 kündigten Vogelstein und de La Chapelle an, dass sie ein weiteres Gen für den Dickdarmkrebs gefunden hätten – das MSH2-Gen, das für 10-15 % der Fälle von Dickdarmkrebs verantwortlich sein soll. Diese Dickdarmkrebs-Untergruppe nannten sie „**Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)**“. Beim MSH2-Gen handelt es sich weder um ein Onkogen noch um ein Tumorsuppressorgen. Dieses Gen ist an der Reparatur von Fehlern im genetischen Code beteiligt, die z. B. während der Zellteilung entstehen. Wenn dieses Gen beschädigt ist, können sich fehlerhafte Basenpaare im Erbgut anhäufen. Das führt

zu einer genetischen Instabilität, die das Risiko für Dickdarmkrebs stark erhöht. Heute weiß man, dass dem HNPCC mindestens vier verschiedene mutierte DNA-Reparaturgene zugrunde liegen können (hMSH2m, hMLH1, PMS1 and PMS2). Diese genetischen Veränderungen erhöhen das Risiko um etwa das neunfache ($RR = 9$, Holtzman & Marteau 2000). Etwa einer von 200 bis 400 USA-Bürgern hat eine Mutation in einem dieser Gene geerbt – HNPCC ist damit die häufigste autosomal-dominant vererbte Krankheit. Etwa 80 % der Genträger erkranken bis zum Alter von 70 Jahren, 35 % bis zum Alter von 50 Jahren (Coughlin & Burke 2000).

Beim **Brustkrebs** vermutete man schon lange eine genetische Komponente, besonders in Fällen, wo er in einem ungewöhnlich frühen Alter auftritt. Schon im 19. Jh. waren die Zeitungen voll von Beispielen für sogenannte „Brustkrebs-Familien“ (Proctor 1995). Erste konkrete Evidenz für ein Brustkrebs-Gen fand 1990 Marie-Claire King von der School of Public Health der University of California, Berkeley. Mit einer Kopplungsanalyse gelang es ihrer Arbeitsgruppe, den ungefähren Ort zu bestimmen, auf dem sich „das“ Gen befinden musste – eine 50 Millionen Basenpaare umfassende DNA-Region auf dem langen Arm von Chromosom 17 (Hall et al. 1990). Nach drei Jahren Arbeit der wichtigsten Labore in den USA und europäischer Wissenschaftler konnte die Region auf 300.000 Basenpaare eingegrenzt werden. Das BRCA1-Gen, wie es heute genannt wird, wurde schließlich im September 1994 von einem 45-köpfigen Wissenschaftlerteam geklont und sequenziert (Miki et al. 1994). Etwa zur gleichen Zeit fand man noch ein zweites Gen – BRCA2 (Wooster et al. 1995). Beide Gene erhöhen auch das Risiko für Ovarial-(Eierstock-)krebs.

Man schätzt, dass etwa eine von 500 Frauen das BRCA1 Gen und 1 von 500 bis 2000 Frauen das BRCA2 Gen tragen. Beide Gene werden autosomal-dominant vererbt, d. h. man muss nur eine fehlerhafte Kopie (vom Vater oder von der Mutter) geerbt haben, um das erhöhte Krankheitsrisiko zu haben. Im BRCA1-Gen hat man inzwischen über 200 verschiedene Mutationen gefunden, die sich unterschiedlich auf das Krankheitsrisiko auswirken (Collins 1996). Die meisten Frauen, die BRCA1 oder BRCA2 tragen, bekommen Brustkrebs im Laufe ihres Lebens (85 % bis zum 70igsten Jahr). Bis zum 50. Lebensjahr erkranken vermutlich etwa 50 % der Frauen mit BRCA1 und 28 % der Frauen mit BRCA2 (Coughlin/Burke 2000). Verschiedene Wissenschaftler gehen davon aus, das auch bei den "Hoch-Risikofamilien" das Lebenszeitrisiko (Erkrankungswahrscheinlichkeit bis zum 70igsten Lebensjahr eher um 65 % als um 85 % liegt (Struewing et al. 1997, zit. nach Feuerstein & Kollek 2000). Da unterschiedliche Mutationen zum Teil eine unterschiedliche Penetranz besitzen, kann auch heute noch nicht gesagt werden, wie hoch das Brustkrebsrisiko einer Mutationsträgerin tatsächlich ist. Für Mutationen in den BRCA1- und BRCA2 Genen berechnet man ein relatives Risiko von etwa 5 (Holtzman & Marteau 2000). Veränderungen in diesen Genen sind eine seltene Ursache von Brustkrebs: Bevölkerungsstudien zufolge findet man sie in weniger als 5 % aller Brustkrebsfälle (Coughlin & Burke 2000). Sehr wahrscheinlich gibt es noch weitere, bislang unbekannte Gene gibt, die für den erblichen Brustkrebs verantwortlich sind (Friend 1996, zit. nach Feuerstein & Kollek 2000).

Solche dominanten Mutationen in Genen wie etwa p53 oder BRCA1 und BRCA2 führen zu einem relativ hohen individuellen Risiko, machen aber nur einen kleinen Teil aller Krebser-

krankungen aus. Im Gegensatz dazu können relativ häufige Varianten von Genen, die die Reaktion auf Umweltfaktoren beeinflussen, ein größeres zuschreibbares Risiko aufweisen, obwohl sie das Risiko nur gering erhöhen. Die Suche nach solchen Genvarianten (Polymorphismen) wurde zum wichtigen Forschungsfeld in der Krebsepidemiologie.

5.3.2.2 Krebsanfälligkeit durch häufige Genvarianten (Polymorphismen)

Man geht davon aus, dass Varianten verschiedener Gene die Anfälligkeit gegenüber Krebs beeinflussen: Gene für Enzyme, die Schadstoffe verstoffwechseln, Varianten bei Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, bei DNA-Reparaturmechanismen, des Hormon- und Vitaminstoffwechsels, der Kontrolle der Zellvermehrung, der Immunfunktion und der Aktivitäten von Botenstoffen des Nervensystems u. a. (Caporaso 1999, Perera & Weinstein 2000). Das Feld dieser *metabolischen Polymorphismen* wurde bislang am intensivsten erforscht.

Studien in den 70iger und 80iger Jahren fanden heraus, dass Karzinogene erst im Körper aktiviert werden müssen, damit sie Schaden anrichten können. Aus klinischen Beobachtungen war auch bekannt, dass Individuen in sehr unterschiedlichem Maße Schadstoffe oder Medikamente umzuwandeln in der Lage sind (z. B. Drayer/Reidenberg 1977, zit. nach Caporaso 1999). Auf diese Befunde stützte man folgende Hypothese: Die unterschiedliche Anfälligkeit von Menschen, nach Schadstoffexposition (z. B. Rauchen) an Krebs zu erkranken, erklärt sich durch Unterschiede in den Genen, die Enzyme für den Schadstoffabbau codieren. Gibt es bei diesen Genen Varianten (Polymorphismen), die als Risikofaktoren für Krebs wirken?

Welche Bedeutung haben metabolische Polymorphismen für die Krebsentstehung? Um zu verhindern, dass sich schädliche Stoffe in der Zelle anhäufen, haben Lebewesen Mechanismen für die Ausscheidung entwickelt: Enzyme erkennen Fremdstoffe und wandeln sie chemisch in wasserlösliche Formen um, die ausgeschieden werden können. Jeder Mensch besitzt ein paar hundert solcher metabolischer Enzyme (Idle 1991). Die wichtigsten Enzymgruppen für die Umwandlung von Karzinogenen sind (1) die *Cytochrom P450 Monooxygenasen (CYPs)*, (2) die *Glutathionyl S-Transferasen (GSTs)* und (3) die *N-Acetyltransferasen (NATs)*. Die Enzyme der CYP-Familie spielen u. a. eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Dioxine oder Benzpyren. Es handelt sich um sogenannte Phase I-Enzyme: Sie verändern Schadstoffe so, dass andere Enzyme damit weiterarbeiten können. In den meisten Fällen wird dadurch die Schädlichkeit vermindert; es können aber auch Karzinogene aktiviert werden, d. h. es entstehen chemisch aktive Stoffe, die die DNA schädigen können. Phase II-Enzyme setzen an den Produkten dieser Phase I-Enzyme an und machen die Stoffe wasserlöslicher, damit sie ausgeschieden werden können. Sie wirken also in der Regel entgiftend. Zu diesen Phase-II-Enzymen gehören die GSTs und die NATs. Die GSTs haben eine zentrale Entgiftungsfunktion im Körper. Die NATs wandeln einige wichtige Karzinogene um – z. B. Arylamine, die in der Gummi- und Färbeindustrie verwendet werden, im Tabakrauch vorkommen und beim Braten von Lebensmitteln entstehen (Lang & Pelkonen 1999). Die Gene für die metabolischen Enzyme haben sich während der Evolution in relativer kurzer Zeit entwickelt und zeigen deshalb große Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen wie auch zwischen Individuen.

Es ist unmöglich, die Ergebnisse der zahlreichen Studien zur Wirkung der vielen verschiedenen metabolischen Enzyme auf die Krebsentstehung an dieser Stelle darzustellen (zahlreiche Gene und ihre Varianten, verschiedene Krebsarten, verschiedene ethnische Gruppen).³³ Zusammenfassend hier die wichtigsten Ergebnisse:

Schon vor der Ära der Genforschung war bekannt, dass Individuen mit einer hohen Aktivität des Enzyms AHH (Arylhydrocarbonhydroxylase, "induzierbarer Phänotyp") ein höheres Risiko für Lungenkrebs haben. Der genetischen Forschung zufolge hängt die Aktivität dieses Enzyms davon ab, welche Varianten in der CYP1A1-Genfamilie vorliegen (MSP I, Exon 7, AA Polymorphismus). Bislang ist es aber nicht gelungen, diesen Effekt nachzuweisen, wenn man den Genotyp mit dem Auftreten von Lungenkrebs korreliert. Nur bei Asiaten hat man einen Effekt gefunden (RR \geq 2, Vineis et al. 1999).

Etwa 40 % der Menschen europäischer Herkunft kann aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein Enzym aus der Gruppe der GSTs (GSTM1) nicht bilden. Diese GSTM1-null Variante ist mit einem erhöhten Risiko für Blasen- und Lungenkrebs assoziiert (Effekte für Europäer: RR \geq 1.5) (Strange & Fryer 1995).

Die größte Evidenz liegt für eine Variante des NAT2-Gens vor, die zum Typ des "langsamen Acetylatoren" führt: Individuen mit dieser genetischen Ausstattung (Häufigkeit: 5-90 % je nach Bevölkerung) können aromatische Amine nicht so schnell umwandeln. Sie haben ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs, besonders wenn sie beruflich gegenüber aromatischen Aminen exponiert sind. Entgegen den Erwartungen gibt es beim Darmkrebs ein paar Hinweise darauf, dass langsame Acetylierung eher schützt als schadet. Diesen Befund erklärt man sich damit, dass NAT-Enzyme auch Karzinogene aktivieren können – möglicherweise wandeln sie mit der Nahrung aufgenommene Stoffe in schädlichere Formen um. Falls die Befunde richtig sind, verweisen sie darauf, wie komplex Enzymwirkungen sind: Sie wären mindestens abhängig von der Art des Schadstoffs und/oder dem Gewebe, in dem sie wirken (Hirvonen 1999, Lang & Pelkonen 1999).

Die bislang gefundenen Wirkungen einzelner Polymorphismen auf das Krebsrisiko sind klein und die Ergebnisse der verschiedenen Studien inkonsistent. Wo Interaktionen – z. B. mit Rauchen – berücksichtigt wurden, sind die Ergebnisse oft nicht plausibel. Diese Befunde überraschen nicht, denn die Prozesse der Karzinogenmetabolisierung sind sehr komplex. Sie sind nicht nur abhängig vom Zusammenspiel verschiedener Gene für die verschiedenen metabolischen Enzyme, sondern auch von anderen pharmakologischen Faktoren (z. B. von Aufnahme und Verteilung des Schadstoffs im Körper, die auch wiederum u. a. von Genen beeinflusst werden) und von Umweltfaktoren. Nach Ansicht von Paolo Vineis und seinen Kollegen, die zu den Protagonisten der Polymorphismusforschung bei Krebs gehören, sind die metabolischen Anfälligkeiten für Krebs jedenfalls viel zu komplex, als dass man sie für Selektionen (z. B. am Arbeitsplatz) nutzen könnte (Vineis et al. 1999).

³³ Eine Übersicht, die allerdings für einen „genetischen Laien“ kaum lesbar ist, findet sich bei Vineis et al. (1999).

6. Testen und Screenen

Genetische Diagnostik (oder *Genetic testing*) ist ein Sammelbegriff für eine Reihe von Methoden. Sie reichen von Chromosomenuntersuchungen (z. B. Suche nach überzähligen Chromosomen) und phänotypischen (biochemischen) Untersuchungen³⁴ bis zu den neuen **Gen-tests**, mit denen direkt die DNA-Moleküle daraufhin untersucht werden, ob sie ein bestimmtes Gen enthalten (Baird 2000). Wenn man eine Genvariante identifiziert hat, die (hoffentlich kausal) mit einer Krankheit assoziiert ist, kann man diese Information nutzen, um einen Gentest zu entwickeln. Die Identifizierung und Sequenzierung von immer mehr Genen bedeutet immer mehr mögliche Gentests.

Gentests können diagnostisch und prädiktiv angewendet werden. *Diagnostische Gentests* dienen – wie andere Labortests auch – der Sicherung der Diagnose bei Individuen, die bereits Symptome zeigen. Ein diagnostischer Gentest wird etwa bei der Mucoviszidose angewendet. **Prädiktive Gentests** zeigen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei (noch) gesunden Individuen an. Grundsätzlich lassen sich nach Feuerstein & Kollek (2000) zwei Kategorien prädiktiver Tests unterscheiden: **Prädiktiv-deterministische** Tests erfassen Genveränderungen, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit im späteren Leben zur Krankheit führen. Das ist bei den klassischen Erbkrankheiten in der Regel der Fall. Ein Beispiel ist die „Huntington’sche Krankheit“ (Chorea Huntington), ein langsam fortschreitendes, degeneratives Leiden des Zentralnervensystems, das mit geistigem Abbau einhergeht und schließlich zum Tod führt. **Prädiktiv-probabilistische** Tests identifizieren genetische Veränderungen, die eine weitaus geringere Durchschlagskraft (Penetranz) haben – auf der Grundlage solcher Tests sind bestenfalls Aussagen darüber möglich, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Krankheit später auftreten wird. Trägt beispielsweise eine Frau aus einer Hochrisikofamilie die BRCA1-Mutation, so wird sie mit einer 50-80 %igen Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens krank. Ein positiver Test gibt im Einzelfall keinen sicheren Hinweis auf die spätere Entstehung oder gar den Zeitpunkt des Auftretens und die Verlaufsform dieser Krankheit (Feuerstein & Kollek 2000).

Übersicht 3 zeigt, in welchen Zusammenhängen Gentests bereits angewendet werden, sei es in Forschungszusammenhängen oder in der Regelversorgung.³⁵ Bislang geschieht das ganz überwiegend bezogen auf die klassischen Erbkrankheiten.

³⁴ Die „klassische“ Methode vor der Ära des Human Genome Projektes, z. B. der Phenylketonurie-Test.

³⁵ Den Stand des Testens stelle ich nur orientierend dar, d. h. ich differenziere auch nicht nach Ländern. Für eine ausführliche Darstellung mit dem Schwerpunkt Deutschland (Stand: 2000) s. Deutscher Bundestag (2000).

Übersicht 3: Gegenwärtige Anwendungsfelder von Gentests

(1) Testen von Rat suchenden Individuen:

- Prädiktives Testen auf klassische Erbkrankheiten (z. B. Huntington'sche Krankheit)
- Prädiktives Testen auf Krebs im Erwachsenenalter und Alzheimer
- Pränataldiagnostik

(3) Medizinische Diagnostik

(2) Bevölkerungs-Screening

- Neugeborenen-Screening (z. B. Zystische Fibrose)
- Heterozyotenscreening, d. h. Identifizierung von symptomlosen Individuen, die eine Kopie eines Gens für eine Krankheit tragen, die nur bei zwei Kopien auftritt (z. B. Mukoviszidose)

(4) Forensisches Testen/Identitätstesten

Quelle: Deutscher Bundestag (2000) und Human Genome Projekt Information online (2001)

Im Rahmen der humangenetischen Beratung werden genetische Tests Rat suchenden Erwachsenen angeboten, die für sich selbst ein genetisch bedingtes Erkrankungsrisiko vermuten, oder Eltern mit Kinderwunsch, die befürchten, ein genetisches Risiko auf ihre Kinder zu übertragen. So kann z. B. ein Angehöriger einer von der Huntington'schen Krankheit betroffenen Familie seine DNA direkt daraufhin testen lassen, ob er das Krankheitsgen trägt, während früher nur Wahrscheinlichkeitsaussagen aufgrund seiner Familienanamnese möglich waren. Auch im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge kommen neben der „herkömmlichen“ genetischen Diagnostik (wie Chromosomenuntersuchungen) Gentests zur Anwendung, um genetisch bedingte Erkrankungen des Fötus festzustellen (Deutscher Bundestag 2000).

Anders als bei der humangenetischen Beratung geht es beim *Screening* darum, ganze Bevölkerungsgruppen zu testen. Genetisches Screening kann verschiedene Ziele haben: (1) möglichst früh eine genetische Krankheit zu diagnostizieren (beim Fötus, Neugeborenen oder Erwachsenen) und (2) – im Falle rezessiver Erkrankungen – Genträger zu identifizieren, die selbst nicht krank sind (Heterozyoten-Screening).

zu (1): Die ersten genetischen Früherkennungsprogramme für *Neugeborene* wurden bereits Mitte der 60er Jahre entwickelt, z. B. der Test auf Phenylketonurie oder Sichelzellenanämie. Während man die Diagnose früher auf biochemische (also phänotypische) Testverfahren stützte, kann man heute auch DNA-Tests anwenden. So gibt es etwa im US-amerikanischen Staat Wisconsin ein Mukoviszidose-Screening für Neugeborene, bei dem DNA-Tests Bestandteil des diagnostischen Vorgehens sind (Farrell et al. 2000). Ob man bei *Erwachsenen* ein Hämochromatose-Gen-Screening durchführen sollte, wird gegenwärtig diskutiert (z. B.

Motulsky & Beutler 2000, Steindor 2001). Von solchen genetischen Frühererkennungstests verspricht man sich, die Behandlungs- oder Präventionschancen der Krankheit zu verbessern.

zu (2): Beim *Heterozygoten-Screening* geht es nicht um eine frühe genetische Diagnose, sondern darum, Genträger zu identifizieren, die selbst nicht krank sind: Die meisten Erbkrankheiten werden rezessiv vererbt, d. h. man bekommt die Krankheit erst dann, wenn man zwei Kopien des mutierten Gens – eine vom Vater und eine von der Mutter – geerbt hat. Trägt eine Person nur eine Kopie („heterozygot“), so hat sie in der Regel keine Symptome. Beim Screening will man Paare herauszufinden, bei denen beide Partner das Gen tragen. Diese Paare könnten dann bei jeder Schwangerschaft testen lassen, ob das Kind die Krankheit geerbt hat. Heterozygoten-Screening-Programme gibt es z. B. für die Tay-Sachs-Krankheit³⁶ in verschiedenen Ländern für Ashkenazi-Juden, bei denen diese Krankheit besonders häufig vorkommt (Hubbard & Wald 1999). Einer Consensus-Empfehlung des National Institute of Health (NIH) zufolge sollte künftig allen Paaren in den USA ein Zystische Fibrose-Screening angeboten werden, die schwanger sind oder es werden wollen (Cystic Fibrosis Consensus Statement 1997). Die humangenetischen Fachverbände in Deutschland lehnen ein Screening nicht grundsätzlich, aber unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen ab (Deutscher Bundestag 2000).³⁷

Außerhalb des Terrains der klassischen Erbkrankheiten gibt es Gentests, u. a. für den erblichen Brustkrebs (BRCA1- und BRCA2-Gene), den erblichen Darmkrebs (HNPCC) und die Alzheimer-Krankheit. Gentests für die erblichen Krebsformen werden gegenwärtig in Forschungsprojekten bei Personen mit einem starken familiären Risiko erprobt. Auch der ApoE-Alzheimer-Gentest wird im Forschungskontext angewendet. Den US-amerikanischen Fachgesellschaften zufolge sollte der Test routinemäßig weder diagnostisch noch prädiktiv angewendet werden (American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease 1997). Anders als in Deutschland gibt es in den USA aber bereits ein kommerzielles Angebot dieser Tests auf dem freien Markt (Deutscher Bundestag 2000, Kaufert 2000).

Im Bereich der Arbeitsmedizin kommen als Kandidaten für ein Screening prinzipiell Gene für Enzyme in Frage, die Schadstoffe verstoffwechseln (vgl. Abschn. 5.3.2.2.2). Solche Gentests – also die direkte Testung der DNA auf risikoerhöhende Polymorphismen – kommen (soweit das bekannt ist) bislang nicht zur Anwendung. Der Grund für diese Zurückhaltung liegt darin, dass die damit assoziierten Risikoerhöhungen ebenso wie die Zahl der Betroffenen klein ist (Deutscher Bundestag 2000). In den USA führen wenige Firmen Untersuchungen auf der *Genproduktebene* durch, mit denen sich eine verringerte Fähigkeit zum Abbau von Schadstoffen nachweisen lässt (Schulte & DeBord 2000).

Auf beiden Seiten des Atlantiks wurden im Gefolge des Human Genome Projektes enthusiastische Szenarien ausgemalt, wonach die molekulare Genetik die Gesundheitssicherung „revolutionieren“ werde. So schrieb etwa John Bell, Professor an der Oxford University, im *British*

³⁶ Erbkrankheit, die mit schweren körperlichen und geistigen Symptomen einhergeht und in den ersten Lebensjahren zum Tod führt.

³⁷ Zu den ethischen Implikationen solcher Screening-Programme vgl. z. B. Hubbard & Wald (1999).

Medical Journal, innerhalb der nächsten zehn Jahre würden Gentests in großem Umfang genutzt werden, um Gesunde prädiktiv zu testen. Francis Collins, Direktor des Nationalen Genomforschungsinstitutes der USA, verkündete, das Human Genome Projekt würde „ein neues Verständnis der genetischen Einflüsse auf die Entstehung von Krankheit und die Entwicklung rationaler Strategien für die Verringerung oder gänzlichen Prävention von Krankheitsphänotypen“ hervorbringen (Collins 1999). Werden Genomforschung und -technologie Medizin und Prävention tatsächlich umwälzen?

7. Ausblick: Umwälzung von Medizin und Prävention?

Die molekulare Genetik kann die Gesundheitssicherung auf verschiedenen Ebenen beeinflussen: (1) auf der Ebene des Konzeptes von Krankheit und Gesundheit, (2) auf der Ebene der medizinischen Praxis und (3) auf der Ebene der Gesundheitspolitik.

Über die sogenannte *Genetisierung des Krankheitsverständnisses* wird viel geschrieben, aber es ist nicht klar, worin genau sie tatsächlich besteht oder bestehen wird. Labisch (2001) zufolge wird sich die Ätiologie von der Exposition, also der Außenwelt, zur Disposition und damit zur (genetischen) Innenwelt des einzelnen Menschen verlagern. Dies bedeute u. a. erstens, dass Krankheitsanlagen als biologisches Schicksal verinnerlicht würden, und zweitens, dass die bisher als allgemeine Risikofaktoren beschriebenen Krankheitsanlagen individualisiert würden. Wie Kühn (2001) zeigt, entspricht dies einer generellen „herrschaftlichen“ Tendenz der Gesellschaft, Krankheitsursachen im Körpergeschehen der Individuen zu verorten. Das hat den Effekt, dass die gesellschaftlichen Institutionen und das politische System entlastet und somit Schuld und Verantwortung den Individuen überantwortet werden. Koch (1993) sieht daher zu Recht in der Genetisierung kein neues Paradigma, sondern eine Ausweitung der "präventiven Medizin" (oder Risikofaktorenmedizin), die Gesunde zu Noch-Nicht-Kranken macht: Zusätzlich zu anderen im Individuum verorteten Risikofaktoren – wie z. B. dem Cholesterinspiegel – werden nun auch DNA-Moleküle in den Blick genommen.

Genomforschung und Gentechnologie werden einen großen Beitrag zum Verständnis und der Behandlung der seltenen, monogenetischen Erkrankungen leisten – so Neil Holtzman, Vorsitzender der „U.S. Task Force on Genetic Testing“. Diese klassischen Erbkrankheiten machen etwa 2 % der gesamten Krankheitslast aus (Holtzman 2001). Tief eindringen könnte die Genetik in die Praxis aber erst dann, wenn Gentests auch bei den häufigen chronischen Krankheiten routinemäßig angewendet würden. Die Zukunftsszenarien der Genetiker malen vor allem zwei Anwendungsfelder aus: „die maßgeschneiderte“ Arzneimitteltherapie und die „maßgeschneiderte“ Prävention.³⁸ Therapeutische und präventive Maßnahmen will man auf die genetische Ausstattung eines Menschen „zuschneiden“: „... marrying genetic or biochemical profiles to „optimal“ diets, lifestyles and interventions ... will likely expand and receive even greater attention in the not-so-distant future“ (Schork et al. 2000). Ziel der Pharmakogenetik

³⁸ Ein neues Anwendungsgebiet für Gentests liegt auch im Bereich der auf dem Gebiet der klinischen Diagnostik: Man kann Genaktivitäten in erkrankten Geweben messen und Krankheitserreger und Tumore anhand der Aktivität ihrer Gene typisieren. Ziel dabei ist es nicht, *ererbte* Anfälligkeiten oder Resistenzen zu erfassen, sondern sich molekulare Besonderheiten von Zellen für die Diagnostik zunutze zu machen.

ist es, Gruppen von Patienten zu identifizieren, für die ein bestimmtes Medikament entweder besonders geeignet ist oder wahrscheinlich Nebenwirkungen hervorrufen wird. Auch präventive Interventionen sollen vom Ergebnis eines Gentests abhängig gemacht werden. "High-risk"-Personen könnten – so stellt man sich vor – lebenslang engmaschig an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen oder sich einem auf ihre genetische Konstitution zugeschnittenen prophylaktischen Regime (Änderung ihres Lebensstiles oder Einnahme von Medikamenten) unterwerfen (Collins 1999, vgl. Kap. 1). Wie realitätstüchtig sind solche Szenarien einer genetischen Medizin oder Prävention?

Was die *technischen Voraussetzungen* anbelangt, so unternehmen Privatwirtschaft und öffentlich finanzierte Forschung große Anstrengungen, die Technologien für Gentests weiterzuentwickeln: Mikroarrays (oder „DNA-Chips“) sollen möglich machen, das gesamte Genom eines Menschen schnell daraufhin durchzutesten, ob bestimmte Genvarianten vorliegen. Vereinfacht gesagt, besteht ein DNA-Chip aus einer kleinen Platte (z. B. aus Glas, Nylon oder Gold), auf der viele verschiedene definierte DNA-Stücke – sogenannte DNA-Sonden – aufgetragen sind. Gibt man auf diesen Chip eine Blutprobe, so reagieren DNA-Stücke aus der Probe mit passenden DNA-Stücken auf dem Chip und diese Reaktion zeigt an, dass eine bestimmte Genvariante vorliegt. Das Ergebnis wird direkt in den Computer eingelesen – die genetische Information kann dadurch leicht in Datenbanken gespeichert und mit Hilfe von Rechnersystemen verarbeitet werden. Mit einem Chip kann man tausende von Genen gleichzeitig testen. Bislang ist die Technologie aber bislang viel zu teuer, um sie routinemäßig in Forschung oder Medizin anwenden zu können. Ob jemals eine weite Verbreitung möglich sein wird, lässt sich derzeit schwer abschätzen (Deutscher Bundestag 2000).

Lässt sich aus den DNA-Sequenzen einer Person vorhersagen, ob sie eine häufige chronische Krankheit bekommen wird? Der *Aussagewert eines Gentests* – die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Person bei positivem Testergebnis die Krankheit bekommt – ist abhängig von der Krankheit sehr unterschiedlich. Nur die monogenetischen Erkrankungen lassen sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit voraussagen. Aber selbst bei den meisten Erbkrankheiten kann die genetische Veränderung nicht Entstehungszeitpunkt, Verlauf und Schweregrad vorhersagen. Denn von den vielen Mutationen, die dieselbe Erbkrankheit hervorrufen, sind nur einige mit phänotypisch unterschiedlichen Symptomen assoziiert (vgl. Abschn. 4.1). Bei allen anderen Krankheiten liefert ein Test ein mehr oder weniger statistisch gesichertes Risiko, das wie eine Hypothek auf dem Leben des Gesunden lastet:

Der Aussagewert eines Gentests ist mathematisch eine Funktion aus dem relativen Risiko, das man für die jeweilige Genveränderung berechnet, der Häufigkeit, mit der die Genveränderung in der Bevölkerung vorkommt, und der Häufigkeit der Krankheit in der Bevölkerung. Die Situation bei Krankheiten mit einer starken genetischen Komponente lässt sich am Beispiel des genetischen Brustkrebses zeigen: Aus der Häufigkeit der BRCA1-Mutation von etwa 0.4 %, einem relativen Risiko von 7 und einem durchschnittlichen Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von 11 % ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert von 75 % (Holtzman 2001). Anderen Wissenschaftlern zufolge liegt das Lebenszeit-Risiko eher um die 60 %, in vielen Fällen sogar um die 50 % (Struewing 1997, zit. nach Feuerstein & Kollek 2000). Das bedeutet: Trägt eine Frau eine Mutation im BRCA1-Gen, so wird sie mit einer 75 % (evtl. geringeren) Wahrscheinlich-

keit im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Bei den häufigen chronischen Krankheiten ist der Aussagewert von Gentests für einzelne Polymorphismen wesentlich geringer: Was, wenn dutzende oder hunderte von Genen im Verein mit Lebensstilfaktoren etwa zur Entstehung von Bluthochdruck beitragen? Um das Risiko besser vorhersagen zu können, bedürfte es einer Reihe von zusätzlichen Informationen über andere interagierende Gene und physiologische Bedingungen (z. B. Ernährung), Umweltexpositionen etc. (Schork & Fallin 2000). Man müsste also eine ganze Batterie von Tests durchführen und ein Risikoprofil erstellen, wollte man den Aussagewert erhöhen. Voraussetzung dafür wäre, den gleichzeitigen Einfluss dieser Faktoren zunächst einmal zu erforschen. Wie schwierig bis unmöglich es ist, die einzelnen Komponenten dieses Amalgams zu identifizieren, geben auch führende Genetiker immer wieder zu bedenken (z. B. Weiss & Terwilliger 2000, vgl. Abschn. 4.3.2.) Diese Grenzen gelten prinzipiell auch für die Prädiktion von Arzneimittelwirkungen (Schork & Fallin 2000).

Folgt man der Weltgesundheitsorganisation (WHO), so sollten Screening-Tests nur angewendet werden, wenn es angemessene *Interventionsmöglichkeiten* gibt. Wie sieht es mit den Therapie- und Präventionsmöglichkeiten aus? Nur bei wenigen Krankheiten gibt es Interventionen, die die Krankheit bei Gesunden verhüten oder aber Überleben und Lebensqualität verbessern können (Holtzman 2001). Eine Ausnahme ist zum Beispiel die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), bei der aus der Darmschleimhaut hunderte von Polypen wachsen, die sich in Krebs umwandeln können. Diese Krankheit lässt sich erfolgreich behandeln, indem man engmaschig Darmspiegelungen durchführt und die Polypen entfernt. Anders sieht es aber schon beim erblichen Brustkrebs aus, denn der Nutzen der derzeit in Frage kommenden präventiven Interventionen – die prophylaktische Entfernung beider Brustdrüsen und die Einnahme eines Östrogenantagonisten (Tamoxifen) – ist fraglich. Die Betroffenen können die Wahrscheinlichkeitsaussagen der Tests also nicht nur schwer verstehen, sie können sie auch kaum in ein rationales Handlungsprogramm übersetzen – eine Situation, die Proctor (1995) „aufgeklärte“ Ohnmacht nennt. Bei den Volkskrankheiten kommen verhaltenspräventive Maßnahmen wie Lebensstiländerungen oder präventive Medikamenteneinnahme in Frage, die ihrerseits nicht ohne Risiken und/oder von zweifelhafter Wirksamkeit sind. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass man die Motivation, sich Verhaltensänderungen zu unterziehen, durch Gentests nicht erhöhen kann: „People think because DNA can't be changed, their risks can't be changed“ (Marteau & Lerman 2001).

Man könnte nun einwenden, das Problem mangelnder Interventionsmöglichkeiten würden Genomforschung und -technologie schließlich lösen, indem sie ganz neuartige Therapien hervorbrächten. Die Gentherapie hat selbst bei den monogenetischen Erkrankungen bis auf eine Ausnahme bislang nicht funktioniert und steht für viele der Genomforschung verbundene Genetiker bei den Volkskrankheiten in der überschaubaren Zukunft nicht auf der Tagesordnung. Stattdessen ginge es darum, die Expression von relevanten Genen zu kontrollieren, die in die molekulare Pathogenese der Krankheit involviert sind, d. h. die Wirkung eines Gens durch bestimmte Medikamente zu blockieren (Schork & Fallin 2000). Nach allgemeiner Einschätzung wird es noch sehr lange dauern, solche Medikamente zu entwickeln. Bei der Sichelzellenanämie, einer monogenetischen Krankheit, kennt man die zugrundeliegende molekulare Störung nun bereits seit 40 Jahren und dennoch sind die Probleme der Prävention und Behandlung bis heute ungelöst (Nathan et al. 2001).

Zu dem mangelnden Erklärungsgehalt genetischer Tests und der zweifelhaften Wirksamkeit vorhandener Interventionsmöglichkeiten kommen noch die vielfach beschriebenen psychischen und sozialen *Risiken* von Gentests. Der psychische Schaden besteht in einem Verlust von Lebensqualität, der soziale u. a. in der Gefahr der Diskriminierung (z. B. am Arbeitsplatz, beim Zugang zur Krankenversicherung, Feuerstein & Kollek 2000).

Man findet also bislang wenig Evidenz dafür, dass man die Gesundheitssicherung nun auf die molekulare Genetik stützen könnte. Es gibt aber zahlreiche Kräfte, die dessen ungeachtet auf die Anwendung der genetischen Technologie drängen. Vor allem Pharma- und Biotechnologiefirmen haben viel Geld in die Entwicklung genetischer Tests investiert. Sie versuchen daher alles, um entsprechende Märkte zu schaffen. Hinzu kommt, dass Genforschung und die biotechnische Industrie sich in wachsendem Maße miteinander verbinden. Diese Durchsetzung der akademischen Forschung mit Industrieinteressen bedeutet letztlich, dass Forschung als Ressource der gesamten Gesellschaft verloren zu gehen droht: Der Gesellschaft würde dann in diesem wichtigen Feld die Institution der unabhängigen, nichtkommerziellen Wissenschaft (bei allen Einschränkungen, die da zu machen sind) fehlen, die die demokratischen Institutionen mit objektivem Wissen versorgen kann, wenn diese vor Entscheidungen zu Fragen der technologischen Entwicklung stehen. Eine andere Gruppe von Interessenten an einer möglichst schnellen und unkritischen Förderung der Gentechnologie sind die Anbieter und Laborkontrollen, die einen starken Anreiz haben, mehr genetische Tests einzusetzen als wissenschaftlich sinnvoll zu verantworten sind. Diese Anreize und Motivlagen sind keineswegs nur finanzieller Natur. Wenn Forscher eine neue technische Fähigkeit entwickelt haben, dann wollen sie nicht hören, dass es dafür (bislang) keine sinnvolle Verwendung gibt. Auch sind genetische Krankheitserklärungen attraktiv für jene politischen Kräfte, die es vermeiden möchten, sich mit den gesellschaftlichen Determinanten der Gesundheit auseinanderzusetzen. Stellt man hingegen die Gesundheits- und Krankheitsdiskurse in den genetischen Kontext und fördert unkritisch die Gentechnologie, dann können die sozialen Gesundheitsprobleme individualisiert und unbequeme Auseinandersetzungen z. B. um die Vermögens- und Einkommensverteilung oder um humane Arbeitsbedingungen vermieden werden (Baird 2000).

Zwar äußern sich die wissenschaftlichen Fachgesellschaften zurückhaltend zur Einführung von Gentests in das medizinische System. Längst gibt es aber kommerzielle Anbieter von Gentests. Kollek und Feuerstein (1999) beschreiben folgendes Szenario: Die Kunden bestellen den Gentest per Internet und versenden das Probenmaterial per Post. Die Auswertung und Speicherung der genetischen Daten erfolgt auf netzfähigen Computern privater Labore und freier Arztpraxen, die die genetische Diagnose dann elektronisch an den Kunden übermitteln. Obwohl sich die "US Task Force on Genetic Testing" gegen kommerzielles Testen ausgesprochen hat, hat sich dieser Bereich in den USA schnell entwickelt (Kaufert 2000). Es ist fraglich, ob die Grenzen, die vom medizinischen und epidemiologischen Sachverstand und von Ethikern gezogen werden, dem Druck standhalten werden, der von den kommerziellen Verwertungsinteressen im Verein mit den Wünschen und Hoffnungen der um ihre Gesundheit besorgten zahlungskräftigen Kunden zu erwarten ist.

8. Literatur

- Abelson PH (1979) Cancer – opportunism and opportunity. *Science* 206: 11
- American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease (1997) Statement on the use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 274: 1627-1629
- Ames BN (1983) Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative disease. *Science* 221: 1256-1264
- Ames BN, Magaw R, Gold LS (1987) Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 236: 271-280
- Angier N (1990) Great 15-year project to decipher genes stirs opposition. *New York Times*, 5. Juni
- Bahnsen U (2001) Bejubeltes Flickwerk. *Die Zeit* 26/2001
- Baird PA (2000) Genetic technologies and achieving health for populations. *International Journal of Health Sciences* 30: 407-424
- Barinaga M (1997) From bench top to bedside. *Science* 278: 1036-1039
- Bell J (1998) The new genetics of medical practice. *BMJ* 316: 618-620
- Bittner M, Meltzer P, Chen Y et al. (2000) Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature* 406:563-540
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (2001) Die Humangenomforschung in Deutschland. Stand, Perspektiven, Visionen. Bonn, September 2001
- Brown TA (1993) *Moderne Genetik. Eine Einführung.* Spektrum Akademischer Verlag
- Bumol TF, Watanabe AM (2001) Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *JAMA* 285: 551-555
- Byerley WF (1989) Genetic Linkage Revisited. *Nature* 340: 340-341
- Caporaso N (1999) Chapter 4. Selection of candidate genes for population studies. in: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer.* IARC Scientific Publications Nr. 148
- Cargill M, Altshuler D, Ireland J et al. (1999) Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics* 22: 231-238
- Collins FS, Galas D (1993) A New Five-Year Plan for the U.S. Human Genome Program. *Science* 262: 43-46
- Collins FS (1996) BRCA1 – Lots of mutations, lots of dilemmas. *N Engl J Med* 334: 186-188
- Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A (1997) Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 278: 1580-1581
- Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A (1997) Variations on the Theme: Cataloging Human DNA Sequence Variation. *Science* 278: 1580-1581
- Collins FS, Patrinos A, Jordan E et al. (1998) New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science* October 23 282 (5389): 682-689

- Collins FS (1999) Shattuck lecture – medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 341: 28-37
- Collins FS, McKusick VA (2001) Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA* 285: 540-544
- Conrad P, Gabe J (1999) Introduction: Sociological perspectives on the new genetics: an overview. *Sociology of Health & Illness* 21: 505-516
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 216: 921-923
- Coughlin SS, Burke W (2000) Public health assessment of genetic predisposition to cancer. in: Khoury MJ, Burke W, Thompson EJ (Hrsg.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press, New York, Oxford
- Cystic Fibrosis Consensus Statement 1997, online (2001) Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health consensus development conference Statement April 14-16: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.htm
- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST et al. (1994) A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 371: 130-136
- Deutscher Bundestag (2000) Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung: Monitoring "Stand und Perspektiven der genetischen Diagnostik". Drucksache 14/4656
- Doll R, Peto R (1981) *The Causes of Cancer*. Oxford University Press, New York, Oxford
- Drayer DE, Reidenberg MM (1977) Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 22: 251-258
- Dryja TP, McGee TL, Reichel E et al. (1990) A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343: 364-366
- Dulbecco R (1986) A turning point in cancer research: sequencing the human genome. *Science* 231: 1055-1056
- Editor (1999) Freely associating. *Nat Genet* 22: 1-2
- Efron E (1984) *The Apocalypitics: Cancer and the Big Lie – How Environmental Politics Controls What we Know about Cancer*. Simon and Schuster, New York
- Environmental Genome Project online (2001): www.niehs.nih.gov/envgenom/concept.htm
- Epstein SS (1979) *The Politics of Cancer*. Anchor Press, New York
- Estimates of the Fraction of Cancer in the United States Related to Occupational Factors“. National Cancer Institute, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Occupational Safety and Health. Washington D.C., September 15 (1978)
- Evans DA, Beckett LA, Field TS et al. (1997) Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 277: 822-4
- Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapies. *Science* 286: 487-491
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ et al. (2000) Newborn screening for cystic fibrosis: A paradigm for public health genetics policy development. In: Khoury MJ, Burke W, Thomson EJ (eds.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press

- Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767
- Feuerstein G, Kollek R (2000) Risikofaktor Prädiktion. Unsicherheitsdimensionen diagnostischer Humanexperimente. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 5: 91-115
- Fox Keller E (1999) Nature, nurture and the Human Genome Project. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Friend SH (1996) Breast cancer susceptibility testing: realities in the post-genomic era. *Nature Genet* 13: 16-17
- Fujimura JH (1996) *Crafting Science. A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer*. Harvard University Press, Cambridge, London
- Gambaro G, Anglani F, d'Angelo A (2000) Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *The Lancet* 355: 308-311
- Gilbert W (1999) A Vision of the Grail. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Goddard HH (1914) *Feeble-mindedness: Its causes and Consequences*. Macmillan, New York
- Graumann S (2000) Heilen mit Genen? Die Mißerfolgsstory der Gentherapie. *Mabuse* 124: 43-47
- Hahmann A, Professor für Experimentelle Rheumatologie an der Charité in Berlin (2000): persönliche Auskunft
- Hall JM, Lee MK, Newman B et al. (1990) Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250: 1684-1689
- Henderson BE, Ross RK, Pike MC (1991) Toward the primary prevention of cancer. *Science* 254: 1131-1138
- Higginson J (1969) Present trends in cancer epidemiology. *Proceedings of the Canadian Cancer Conference* 8: 40-75
- Hirvonen A (1999) Chapter 21. Polymorphic NATs and cancer predisposition. In: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Holtzman NA, Marteau TM (2000) Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med* 343: 141-144
- Holtzman NA (2001) Putting the search for genes in perspective. *International Journal of Health Services* 31: 445-461
- Hoover RN (2000) Cancer – nature, nurture or both. *N Engl J Med* 343: 135-136
- Hubbard R, Wald E (1999) *Exploding the Gene Myth*. Beacon Press, Boston. 2. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Human Genome Project Information online (2001): www.accessexcellence.org/AE/AEPC/NIH/index.html
- Idle JR (1991) Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? *Mutat Res* 247: 259-266
- Horgan J (1993) Eugenics revisited. *Scientific American* 269, June: 122-131

- Judson HF (1999) A history of the science and technology behind gene mapping and sequencing. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Kaji EH, Leiden JM (2001) Gene and stem cell therapies. *JAMA* 285: 545-550
- Kaufert PA (2000) Health policy and the new genetics. *Social Science & Medicine* 51: 821-829
- Kay LE (2000) *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*. Writing Science
- Kerr A, Cunningham-Burley S, Amos A (1998) The new genetics and health: mobilizing lay expertise. *Public Understanding of Science* 7: 41-60
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B et al. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 51: 442-455
- Kevles DJ (1985) *In The Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity*. University of California Press, Berkeley
- Kevles DJ (1999) Out of Eugenics: The historical politics of the human genome. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Kevles DJ, Hood L (1999) Reflections. In: Kevles DJ, Hood L (Eds.) *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Harvard University Press, 6. Ausgabe (1. Ausgabe: 1993)
- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1993) *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford University Press, New York, Oxford
- Khoury MJ, Dorman JS (1998) The Human Genome Epidemiology Network. *Am J Epidemiol* 1: 1-3
- Khoury MJ, Burke W, Thomson EJ (2000) Genetics and public health: A framework for the integration of human genetics into public health practice. In: Khoury MJ, Burke W, Thomson EJ (eds.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK et al. (1991) Identification of FAP Locus genes from chromosomes 5q21. *Science* 253: 661-665
- Klee E (1995) „Euthanasie“ im NS-Staat. Die „Vernichtung lebensunwerten Lebens“. Fischer Verlag
- Koch L (1993) The genetification of medicine and the concept of disease. Diskussionspapier 1-93 des Hamburger Instituts für Sozialforschung
- Kollek R, Feuerstein G (1999) Wenn aus Gesunden Noch-nicht-Kranke werden. Frankfurter Rundschau (Dokumentation) vom 17. 7. 1999
- Kühn H (1991) *Rationierung im Gesundheitswesen: Politische Ökonomie einer internationalen Ethikdebatte*, Berlin (Wissenschaftszentrum Berlin)
- Kühn H (2001) Normative Ätiologie – Zur Herrschaftlichkeit des gesellschaftlichen Krankheitsverständnisses. *Jahrbuch für Kritische Medizin* 34. Argument-Verlag

- Labisch A (2001) Bakteriologie und Konstitutionshygiene – Genomics und Proteomics: Konzepte der Medizin und Konzepte der Gesundheitssicherung in Vergangenheit und Zukunft. *Gesundheitswesen* 63: 191-199
- Lander ES, Schork NJ (1994) Genetic Dissection of Complex Traits. *Science* 265: 2037-2048
- Lang M, Pelkonen O (1999) Chapter 3. Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis. in: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Lewontin R (1993) *Biology as Ideology*. HarperPerennial, New York
- Lockhart DJ, Winzler EA (2000) Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature* 405:827-836
- Marteau T, Lerman C (2001) Genetic risk and behavioural change. *Br Med J* 322: 1056-9
- Martin P (1999) Genes as drugs: the social shaping of gene therapy and the reconstruction of genetic disease. *Sociology of Health and Illness* 21: 517-538
- McNicholl JM, Downer MV, Aidoo M et al. (2000) Public health assessment of genetic susceptibility to infectious diseases: Malaria, Tuberculosis, and HIV. In: Khoury MJ, Burke W, Thompson EJ (eds.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press
- Merette C, Cayer M, Rouillard E et al. (1999) Evidence of linkage in subtypes of alcoholism. *Genet Epidemiol* 17: S253-58
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266: 66-71
- Motulsky AG, Beutler E (2000) Population screening in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Public Health* 21: 65-79
- Murray JC, Buetow KH, Weber JL et al. (1994) A comprehensive human linkage map with centimorgan density. *Science* 265: 2049-2054
- Nathan DG, Fontanarosa PB, Wilson JD (2001) Opportunities for medical research in the 21st century. *JAMA* 285: 533-534
- National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group (1996) Apolipoprotein genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 347: 1294-96
- O'Brien SJ, Menotti-Raymond M, Murphy WJ et al. (1999) The promise of comparative genomics in mammals. *Science* 286: 458-462, 479-81
- O'Brien SJ, Nelson GW, Winkler CA et al. (2000) Polygenic and multifactorial disease gene association in man: lessons learned from AIDS. *Ann Rev Genet* 34: 563-91
- Omenn GS (2000) Public health genetics: An emerging interdisciplinary field for the post-genomic era. *Annu Rev Public Health* 21: 1-13
- Ommen GJB, Bakker E, Dunnen JT (1999) The Human Genome Project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet* 354 (suppl 1) SI 5- SI 10
- Owen MJ, Cardno AG (1999) Psychiatric genetics: progress, problem, and potential. *Lancet* 354 (suppl 1) SI 11- SI 14
- Pandey A, Mann M (2000) Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 405: 837-846
- Peltomäki P, Aaltonen LA et al. (1993) Genetic mapping of locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 260: 810-812

- Perera FP (1997) Environment and cancer. Who are susceptible? *Science* 278: 1068-1073
- Perera FP, Weinstein IB (2000) Molecular epidemiology: recent advances and future directions. *Carcinogenesis* 21: 517-524
- Proctor RN (1988) *Racial Hygiene*. Harvard University Press
- Proctor RN (1995) *Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer*. BasisBooks, New York
- Ray DL (1993) *Environmental Overkill: Whatever Happened to Common Sense?* Regnery Gateway, Washington, D.C.
- Risch N (1992) Genetic Linkage: Interpreting Lod Scores. *Science* 255: 803-804
- Risch N, Botstein D (1996) A manic depression history. *Nat Genet* 12: 351-3
- Robertson M. (1989) False Start on Manic Depression. *Nature* 342: 222
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245: 1059-1065
- Roses AD (1997) A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1(1) 3-11
- Rossing MA (1998) Genetic influences on smoking: candidate genes. *Environ Health Perspect* 106: 231-38
- Rothman KJ (1986) *Modern Epidemiology*. Little, Brown and Company, Boston/Toronto
- Schaid DJ, Buetow K, Weeks DE et al. (1999) Discovery of cancer susceptibility genes: study designs, analytic approaches, and trends in technology. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 26: 1-16
- Schaid et al (1999) Discovery of Cancer Susceptibility Genes: Study Designs, Analytical Approaches, and Trends in Technology. *JNCI Monographs* 26: 1-16
- Schork NJ, Fallin D, Lanchbury S (2000) Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin genet* 58: 250-264
- Schulte PA, DeBord DG (2000) Public health assessment of genetic information in the occupational setting. In: Khoury MJ, Burke W, Thomson EJ (eds.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press
- Shakespeare T (1995) Back to the future? New genetics and disabled people. *Social policy* 46: 22-35
- Steinberg DL (1997) *Bodies in Glass: Genetics, Eugenics, Embryo Ethics*. Manchester University Press
- Steindor M (2001) Krankenkasse macht Gentest-Modellversuch. *Mabuse* 13: 15
- Stephenson J (1999) Human genome studies expected to revolutionize cancer classification. *JAMA* 282: 927-928
- Strachan T, Read AP (1996) *Molekulare Humangenetik*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford
- Strange RC, Fryer AA (1999) Chapter 19. The glutathione S-transferase: influence of polymorphism on cancer susceptibility. in: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148

- Strong LC, Williams WR, Tainsky MA (1992) The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 135: 190-199
- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S et al. (1997) The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi jews. *New Engl J Med* 336: 1401-1408
- Thomson G (1994) Identifying complex disease genes: progress and paradigms. *Nat Genet* 8: 108-110
- Todd JA (1999) Interpretation of results from genetic studies of multifactorial diseases. *Lancet* 354 (suppl 1) SI 15- SI 16
- U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Energy (1990) Understanding our genetic inheritance. The U.S. Human Genome Project: the first five years: www.nhgri.nih.gov/HGP/HGP_goals/5yrplan.html
- Varmus H, Weinberg RA (1993) *Genes and the Biology of Cancer*. Scientific American Library, New York
- Vineis P, d'Errico A, Malats N, Boffetta P (1999) Chapter 25. Overall evaluation and research perspectives. In: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Vineis P, Malats N, Boffetta P (1999) Chapter 1. Why study metabolic susceptibility to cancer? In: Vineis P, Malats N, Lang M et al. (Hrsg): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Wade N (2001) Analysis of human genome discovers far fewer genes. *New York Times*, 12. Februar
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ et al. (1998) Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280: 1077-82
- Weiss K, Terwilliger J (2000) How many diseases does it make to make a gene with SNP's? *Nature Genetics*: 151-157
- Whelan E (1985) *Toxic Terror*. Jameson Books, Ottawa, Illinois
- Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC (2000) Applying genetic strategies to prevent atherosclerosis. In: Khoury MJ, Burke W, Thomson EJ (eds.) *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford University Press
- Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG et al. (1996) Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 16: 1250-1255
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-92

Internet-Adressen

Deutsches Humangenomprojekt: www.dhgp.de/german/index.html

National Human Genome Research Institute des NIH (USA) mit Links u. a. zum U.S. Human Genome Projekt: www.nhgri.nih.gov

Human Genome Epidemiology Network (HuGENet): www.cdc.gov/genetics/hugenet/

National Institute of Environmental Health Studies: Environmental Genome Project:
www.niehs.nih.gov/envgenom/concept.htm

OMIM Datenbank (Online Mendelian Inheritance) www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Cancer Genome Anatomy Project: www.ncbi.nlm.nih.gov/CGAP/

Office of Genetics and Disease Prevention des CDC (USA):
www.cdc.gov/genetics/default.htm

9. Glossar

Allel: Eine von mehreren möglichen Formen eines Gens. Jedes Individuum hat zwei Allele eines Gens – eins vom Vater und eins von der Mutter. Wenn ein Individuum zwei verschiedene Allele eines Gens von den Eltern geerbt hat, nennt man es *heterozygot* für dieses Gen, wenn es die gleichen Allele geerbt hat, *homozygot*.

cDNA (complementary DNA): Ein DNA-Abschnitt, der mit Hilfe des Enzyms „Reverse Transkriptase“ aus m-RNA gewonnen wird.

Chromosom: Fadenförmige, unter dem Mikroskop sichtbare Strukturen im Zellkern höherer Lebewesen, die aus DNA und Protein bestehen und bei jeder Zellteilung verdoppelt werden. Die DNA in den Chromosomen trägt die Gene.

DNA (desoxyribonucleic acid: Desoxyribonucleinsäure): Molekül in den Chromosomen, das die Gene trägt und die Zusammensetzung der Proteine bestimmt. Die DNA setzt sich zusammen aus Nucleobasen (oder Nucleotiden), die zu einer Doppelhelix gewunden sind. Eine Nucleobase besteht jeweils aus einer von vier möglichen Basen (den „chemischen Buchstaben“), einem Phosphatmolekül und einem Zuckermolekül.

dominant: Ein dominantes Merkmal tritt in Erscheinung, wenn nur eine Kopie (Allel) vom Vater oder der Mutter geerbt wurde (z. B. Huntington'sche Krankheit). Im Gegensatz dazu bildet sich ein rezessives Merkmal nur dann aus, wenn zwei Allele geerbt wurden (z. B. Zystische Fibrose).

Enzym: Protein, mit dessen Hilfe chemische Reaktionen im Organismus sehr schnell ablaufen können.

Gen: Eine funktionelle Einheit der DNA, die die Zusammensetzung eines Proteins bestimmt und von einem Individuum an seine Nachkommen weitergegeben werden kann.

Genexpression: Gene enthalten die notwendige Information, die ein Zelle braucht, um ein Protein zu bilden. Sie wird aber nicht immer und in jeder Zelle abgerufen. Wenn ein Gen aktiv ist, d. h., wenn die Information genutzt wird, um ein Protein zu bilden, spricht man von Genexpression.

Genom: Das gesamte genetische Material eines Organismus.

Genotyp: Die gesamte genetische Konstitution eines Organismus. Bezieht sich aber meist auf ein bestimmtes Paar von Allelen, das eine Person an einem bestimmten Ort im Genom aufweist.

heterozygot: Man nennt Individuen heterozygot für ein bestimmtes Gen, wenn sie unterschiedliche Allele dieses Gens vom Vater und von der Mutter geerbt haben.

homozygot: Man nennt Individuen homozygot für ein bestimmtes Gen, wenn sie identische Allele dieses Gens vom Vater und von der Mutter geerbt haben.

Klonen: Prozess, mit dem man genügend viele Kopien eines DNA-Abschnittes erzeugt, um diesen Abschnitt zu sequenzieren oder in anderer Weise zu analysieren.

Locus: Die Position eines Gens (oder Markers oder anderen DNA-Abschnittes) auf einem Chromosom.

Marker: Ein identifizierbarer Ort auf einem Chromosom, dessen Vererbung verfolgt werden kann. Marker können Gene enthalten oder z. B. Basenfolgen sein, die keine Funktion haben. Auf genetischen Karten werden die relativen Positionen von Markern und Genen auf den Chromosomen eingetragen.

mRNA: Die Funktion der messenger-RNA (Ribonucleic acid: Ribonucleinsäure) ist es, die genetische Information von den Chromosomen im Zellkern zu einem anderen Ort in der Zelle zu transportieren und dort die Proteinsynthese zu lenken.

Mutation: Veränderung des Erbgutes durch Veränderung der DNA. Mutationen können spontan auftreten und werden ausgelöst z. B. durch Chemikalien und radioaktive Strahlung.

Phänotyp: Äußeres Erscheinungsbild eines Organismus: die während des gesamten Lebens manifestierten morphologischen, physiologischen, biochemischen, Verhaltens- und sonstigen Eigenschaften eines Organismus, die sich durch die Wirkung von Genen und Umwelt entwickeln.

Polymorphismus: Eine Region im Genom, die bei zwei Individuen unterschiedlich sein kann. Polymorphismus nennt man eine Variante, wenn sie häufig in der Bevölkerung vorkommt ($> 1\%$).

rezessiv: Ein rezessives Merkmal tritt nur in Erscheinung tritt, wenn zwei Allele des entsprechenden Gens geerbt wurden.

RNA (ribonucleic acid: Ribonucleinsäure): Ein der DNA chemisch verwandtes Molekül, das verschiedene Aufgaben auf dem Weg vom Gen zum Protein übernimmt.

Sequenzierung: Bestimmung der Abfolge der Nucleobasen in der DNA

Single Nucleotid Polymorphism (SNP): Ein Polymorphismus, der dadurch entsteht, dass eine einzelne Nucleobase ausgetauscht ist. Die meisten Unterschiede zwischen Individuen sollen auf SNP's zurückgehen.

Splicing: Prozess auf dem Weg vom Gen zum Protein, der DNA-Abschnitte ohne protein-kodierende Funktion (sog. Introns) aus RNA entfernt. Protein-kodierende DNA-Abschnitte (sog. Exons) können auch entfernt werden. Je nachdem, welche Exons entfernt werden, können aus demselben Gen verschiedene Proteine entstehen.

10. Anhang

Abbildung A1: Mendel'sche Vererbungsregeln

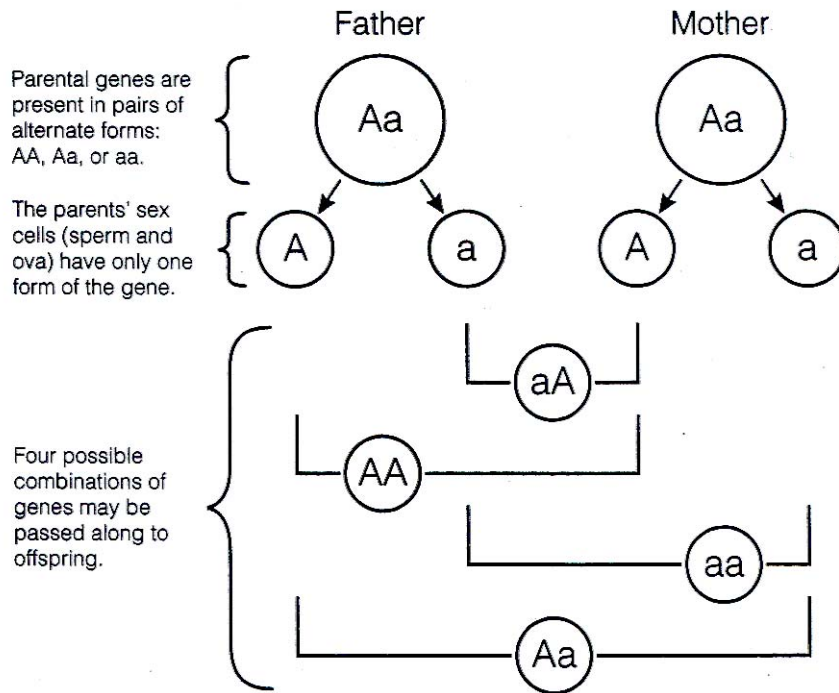


Figure 1 The simplest type of Mendelian inheritance. If A and a represent the dominant and recessive forms, respectively, of a gene encoding a particular trait, then the chances for each offspring are 3 out of 4 that the dominant trait will be expressed and 1 out of 4 that the recessive trait will be expressed. In human beings, blue eye color and alkaptonuria are examples of recessive traits. With a very large number of offspring, the distribution of outcomes is $AA + 2Aa + aa$, but the ordinary human family is too small to exhibit this distribution.

Quelle: Kevles (1999)

Abbildung A2: Die menschlichen Chromosomen

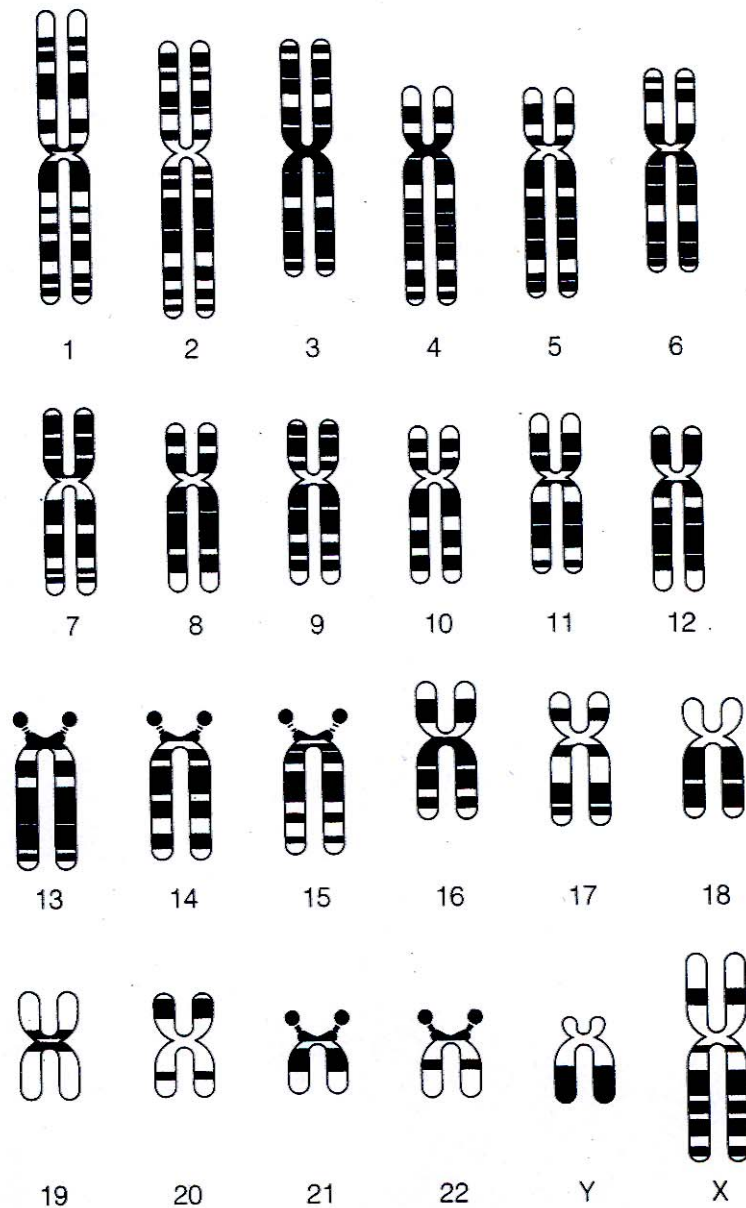


Figure 2 The human genome comprises 22 pairs of autosomes plus one pair of sex chromosomes (two X's for females, one X and one Y for males). After dye staining, each human chromosome displays a unique pattern of bands (areas darkened by interaction with the dye) and can be identified by its individual pattern. Human chromosomes range in size from 50 million to 250 million base pairs of DNA.

Quelle: Kevles (1999)