

## Humangenetik neu lernen

*Johannes Wirz*

Wir alle tragen im Durchschnitt 54 Mutationen in unseren Chromosomen, die uns krank machen oder sogar zum Tod führen könnten, es aber nicht tun. Das ist eines von vielen Ergebnissen, welche ein Konsortium unter der Leitung von David MacArthur vom Broad Institut vom MIT und Harvard kürzlich publiziert hat (*Lek et al. 2016; Hayden 2016*). Unter dem Kürzel ExAC (Exome Aggregation Consortium) wurden die Eiweiss codierenden Sequenzen von mehr als 60'000 Menschen verglichen. Obwohl diese Sequenzen nur ca. 2% des gesamten menschlichen Genoms ausmachen, hätte noch vor wenigen Jahren niemand geglaubt, dass solche Datenmengen jemals generiert und analysiert werden können. Doch in der Sequenzieretechnik und der entsprechenden Software sind enorme Fortschritte gemacht worden. Das «Human Genome Project», mit welchem ein menschliches Genom mit ca. 3 Milliarden Bausteinen zum ersten Mal vollständig entziffert wurde, dauerte mit 1000 MitarbeiterInnen länger als 10 Jahre. Heute benötigen Sequenzierautomaten dafür lediglich einen Tag.

Es ist jedoch nicht die technische und digitale Meisterleistung, die die WissenschaftlerInnen erregt, sondern die Wende im Verständnis von Erbkrankheiten und ihrer genetischen Grundlage. In der Vergangenheit haben Humangenetiker die Erblichkeit eines Syndroms anhand von Familienstammbäumen des Patienten untersucht. Von den heute ca. 7'000 bekannten Erbkrankheiten sind noch immer mehr als 3000 nur phänotypisch beschrieben (OMIM 2016). Akribisch wurden und werden in diesen Fällen die «Gene» gesucht, die im Vergleich zu gesunden Menschen verändert sind. Bekannte und gut dokumentierte Beispiele sind die verschiedensten Veränderungen der roten Blutkörperchen, die mit Sichelzellanämien und Thalassämien in Beziehung stehen; die Bluterkrankheit (Hämophilie), bei der ein Gerinnungsfaktor nicht gebildet wird; oder die Mukoviszidose, die häufigste Erbkrankheit in Europa, bei der in der Zellmembran Chlorid-Transport-Kanäle nicht funktionieren, was in der Folge zu einer Anhäufung von Flüssigkeit z.B. in der Lunge führt. Bei einer genetischen Beratung ging man davon aus, dass Mutationen in den entsprechenden Genen unausweichlich zu einer Erkrankung oder gar zum Tod führen.

Die Auffassung, dass eine bestimmte genetische Disposition notwendigerweise die entsprechende Erkrankung hervorruft, musste zwar bereits in der Vergangenheit relativiert werden. Bei den Thalassämien und der Mukoviszidose sind Hunderte von Mutationen bekannt, die in manchen Fällen

zur Erkrankung führten, in anderen Fällen jedoch ohne Symptome blieben (*Holdrege 1996*). Man vermutet, dass unbekannte Kompensationsvorgänge das Auftreten der Symptome verhinderten.

Die Ergebnisse des ExAC haben zu einem anderen Schluss geführt. Die Häufigkeit von Mutationen ohne Symptome in einem repräsentativen Ausschnitt der gesamten Bevölkerung stellt die unmittelbare Verknüpfung von Genmutationen und phänotypischer Ausprägung radikal infrage. In einigen Fällen wird sogar spekuliert, dass sie überhaupt nicht existiert. Deshalb haben einige Kliniken bereits begonnen, Gensequenzen von Patienten mit denjenigen der öffentlich zugänglichen Datenbank von ExAC zu vergleichen – in vielen Fällen konnten sie damit, anders als früher, zur Erleichterung der Betroffenen eine Entwarnung aussprechen (siehe Abb. 1).

Da der direkte Zusammenhang von Genmutation und Ausprägung verworfen werden muss, wird heute ausgehend von der Datenbank an

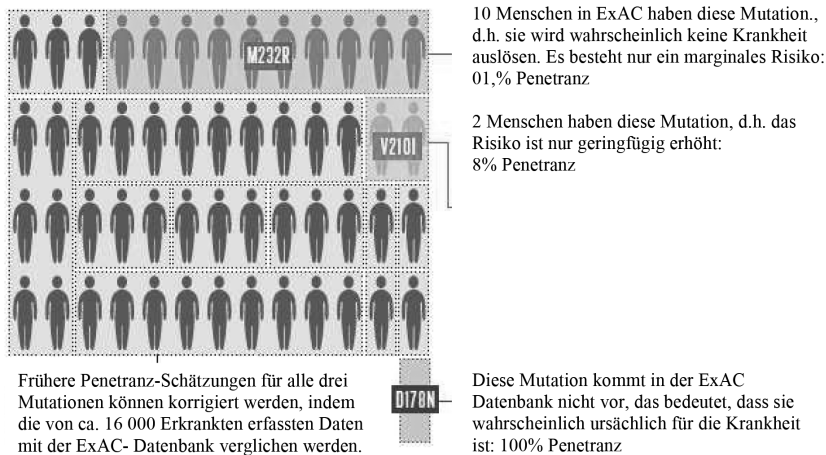


Abb. 1 (verändert nach *Hayden 2016*): Je häufiger eine Mutation in einer repräsentativen Menge von Gesunden auftritt, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Träger der Mutation erkranken wird. Die Grafik gibt für drei bei Erkrankten gefundene Mutationen die Wahrscheinlichkeit (in Prozent) an, mit der sich die Merkmale des zugehörigen Phänotyps ausprägen werden, wenn die entsprechende genetische Disposition vorhanden ist (Penetranz).

anderen Genorten nach Unterschieden zwischen Patienten und gesunden Probanden gesucht – also nach möglichen Kompensationsmechanismen. Auch hier – so wage ich zu spekulieren – wird man fündig werden. Wie es jedoch insgesamt zustande kommt, dass sich eine Krankheit nicht ausbildet, bleibt in meinen Augen offen.