

Sonderforschungsbereich

Die molekulare Antwort auf ein vor 80 Jahren
in Berlin begründetes Krankheitskonzept

für Humangenetik

Welchen Zusammenhang gibt es zwischen der zweiten Längsader eines Fliegenflügels und einem DFG Sonderforschungsbereich (SFB) für Humangenetik, der 2001 begründet und 2004 für weitere vier Jahre verlängert wurde – übrigens dem ersten SFB für dieses Gebiet seit etwa 20 Jahren? Die molekulare Antwort skizziert der folgende Beitrag im Rahmen einer Vorstellung des Sonderforschungsbereichs 577:

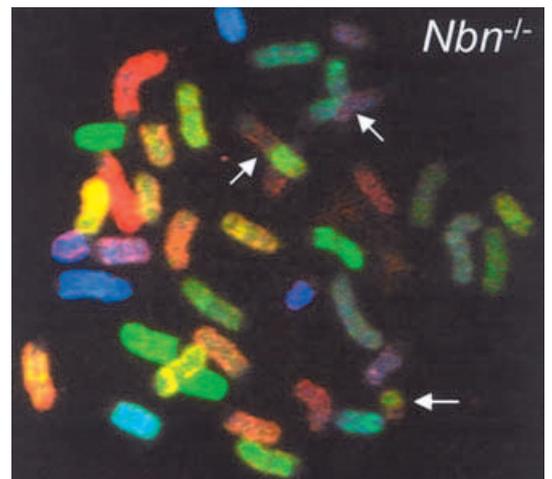
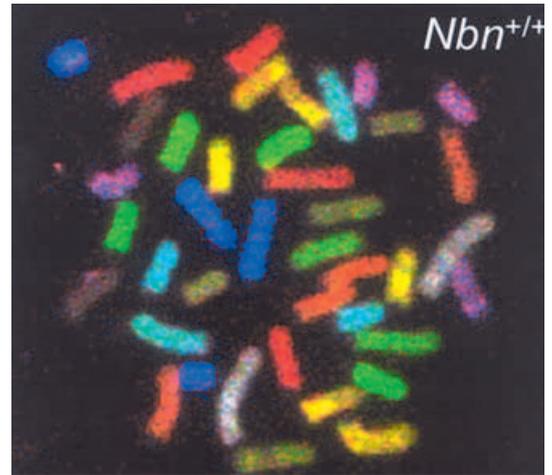
Molekulare Grundlagen klinischer Variabilität monogen bedingter Krankheiten.

Einleitung

Der tiefere Zusammenhang der eingangs gestellten Frage wird durch die zwei bedeutendsten Theorien begründet, die die biologisch-medizinische Wissenschaft kennt: die Evolutions- und die Gentheorie. Theorien, hier gemeint im wissenschaftlichen Sinne, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie ansonsten nebeneinander stehende Fakten einheitlich verständlich machen. Je umfassender dies geschieht, desto bedeutender ist die Theorie. In dieser Hinsicht wird für die Bereiche der Biologie und Medizin die Evolutionstheorie von keiner anderen übertroffen, gefolgt von der Theorie des Gens.

Die Theorie vom Gen als Einheit der Übertragung genetischer Information von einer Generation auf die nächste hat dank des Humangenomprojektes heute besondere Aktualität gewonnen. Im Rahmen dieses größten biologisch-medizinischen Forschungsvorhabens überhaupt wurde die Basenabfolge des menschlichen Genoms nahezu vollständig ermittelt und die Zahl der Gene auf etwa 25.000 bestimmt. Zwar verrät die Basenabfolge selbst noch nichts über die Funktion, aber schon der Vergleich über die Speziesgrenzen hinaus lässt erkennen, welche Sequenzen von Bedeutung sind. Generell gilt hierbei, dass je stärker ein DNA-Abschnitt in der Evolution konserviert wurde, desto wichtiger ist er auch in funktioneller Hinsicht. Aus der 1885 von August Weismann aufgestellten Theorie von der »Kontinuität der Keimbahn« folgt zudem, dass die Weitergabe der genetischen Information seit Anbeginn des Lebens niemals unterbrochen wurde. Das Erbgut jedes Individuums repräsentiert daher zugleich die im Laufe der Stammesgeschichte angesammelten molekularen Veränderungen. Dies macht auch verständlich, weshalb die von Gregor Mendel an Pflanzen ermittelten Gesetzmäßigkeiten der Vererbung allgemein gültig sind, ebenso wie die durch Thomas H. Morgan an der Taufliege *Drosophila* aufgedeckte strukturelle Organisation des Erbgutes, oder die an dem Schimmelpilz *Neurospora* durch George W. Beadle und Edward L. Tatum erschlossene Wirkungsweise der Gene.

Kommen wir jetzt zu der Antwort auf die oben gestellte Frage. Der bedeutende Neurologe Oskar Vogt (1870–1959), Direktor des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Hirnforschung in Berlin-Buch und Professor an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin hat 1926,



*Metaphasechromosomen einer normalen Maus (oberes Bild) ($Nbn^{+/+}$; $2n = 40$) nach Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierten chromosomenspezifischen Sonden (SKY-Technik – »Spectral Karyotyping«). Hierdurch können sämtliche Chromosomenpaare an ihrer unterschiedlichen Färbung identifiziert werden. Auf diese Weise lassen sich Translokationen zwischen verschiedenen Chromosomen erkennen. (s. Pfeile, unteres Bild). Hierbei handelt es sich um die Metaphase einer Maus ($Nbn^{-/-}$), bei der in den Zellen der Milz das *Nbn*-Gen ausgeschaltet wurde. Die Zellen weisen dadurch einen DNA-Reparaturdefekt und eine stark erhöhte Chromosomeninstabilität auf (SFB-Projekt A5).*

gestützt auf Arbeiten seines späteren Mitarbeiters, des *Drosophila*-Genetikers N. Timoféeff-Ressovsky, zwei Begriffe eingeführt, die heute zur festen Terminologie der Genetik zählen: Penetranz und Expressivität. Was damit gemeint ist, geht aus Abb. 1 hervor. Bei der *Drosophila* Mutante »radius incompletus« (ri) ist die zweite Längsader verkürzt. Das Ausmaß der Verkürzung ist jedoch bei den betroffenen Fliegen verschieden (variable Expressivität), wobei die Längsader im Extremfall trotz Vorliegen der Mutation ganz normal ausgebildet sein kann (unvollständige Penetranz). Hierzu hat O. Vogt festgestellt:

»Es gibt Genvariationen, welche sich unter den verschiedensten Bedingungen durchsetzen. Man muss diese Tendenz zum Sichdurchsetzen scharf von der Dominanz trennen. Ich schlage vor, diese Tendenz zum Sichdurchsetzen als »Penetranz« zu bezeichnen ... Von Penetranz ist noch eine von Timoféeff unterschiedene

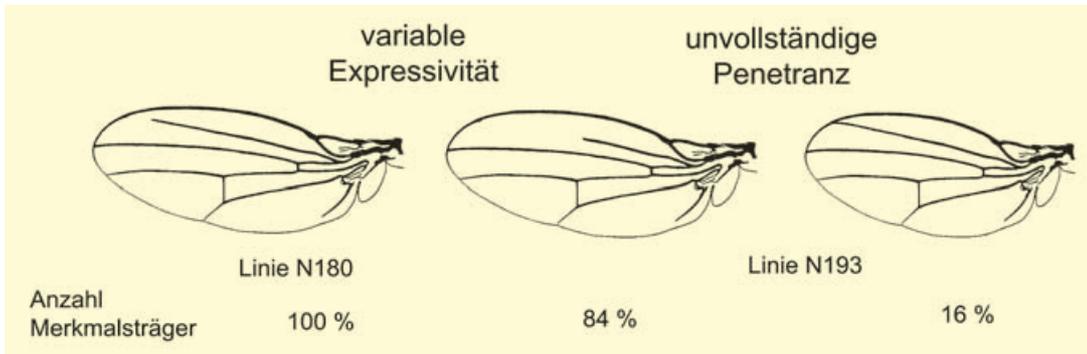


Abb. 1
Illustration der Begriffe »Expressivität« und »Penetranz« am Beispiel der Mutante »radius incompletus« (ri) von *Drosophila subobscura*, welche sich auf die Ausbildung der zweiten Längsader des Flügels auswirkt. Die Verkürzung der Längsader ist zwischen den Linien N180 und N193 verschieden, die Expressivität dieses Merkmals daher variabel. Bei der Linie N193 weisen 16% der Mutanten sogar eine normale Längsader auf. Die Penetranz dieser Mutation beträgt daher 84% (nach O. Vogt: Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychologie 101: 805–832, 1926).

Eigenschaft zu trennen für welche man die Bezeichnung »Expressivität« einführen kann ... Die erbbiologische Forschung ... muss allen durch die experimentelle Genetik neu erkannten Eigenheiten der Gene Rechnung tragen, so auch der Penetranz ... und der Expressivität.« (Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychologie 101: 805–832, 1926).

Das, was für die phänotypische Ausprägung der *Drosophila* Mutante »ri« gilt, trifft auch auf nahezu sämtliche genetisch bedingte Krankheiten beim Menschen zu. Die klinische Variabilität kann bei gleicher molekularer Veränderung im Extremfall von gesund bis schwerkrank reichen. Die Ursachen für diese Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung herauszufin-

den, ist Ziel dieses SFBs über »Molekulare Grundlagen klinischer Variabilität bei monogen bedingten Krankheiten«. Anders ausgedrückt geht es darum, die vor 80 Jahren in Berlin geprägten deskriptiven Begriffe »Expressivität« und »Penetranz« mit molekularem Inhalt zu füllen.

Wissenschaftliche Grundlagen

Als unmittelbare Folge des Humangenomprojektes wird ungefähr jeden Tag die primäre molekulare Ursache einer genetisch bedingten Krankheit aufgeklärt. Die zugrunde liegende Strategie beruht auf einem stark reduktionistischen Ansatz, der sog. Positionsklonierung. Dabei wählt man gezielt solche Familien aus, in denen die Veränderung des betreffenden Gens regelmäßig mit einer manifesten Erkrankung einhergeht. Dies ist die entscheidende Voraussetzung, um das zugrunde liegende Gen zunächst chromosomal zu kartieren und anschließend anhand der pathogenetisch relevanten Mutation zu identifizieren. Diese Vorgehensweise hat dazu geführt, dass Mutationen in mehr als 1700 menschlichen Genen inzwischen als krankheitsverursachend bestimmt wurden. Diese Informationen sind über die Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) zugänglich, die täglich aktualisiert wird.

Die Mehrzahl der Mitglieder dieses SFBs hat auf diesem Wege bereits eine oder mehrere Krankheiten molekular aufgeklärt. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, handelt es sich dabei um einen stark reduktionistischen Ansatz, durch den der übrige genetische Hintergrund sowie umweltbedingte und stochastische Prozesse weitgehend ausgeblendet werden. Besonders deutlich wird dies, wenn man im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik einen auffälligen molekularen Befund erhoben hat und eine Prognose hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung des Kindes abgeben soll. Dann spielen diese Faktoren plötzlich eine wichtige Rolle und verdeutlichen, wie eingeschränkt jede Aussage zum späteren Erscheinungsbild der jeweiligen Krankheit ist.

SFB 577: Molekulare Grundlagen klinischer Variabilität monogen bedingter Krankheiten

Sprecher: Prof. Dr. Karl Sperling, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik.

Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. Karl Sperling (Sprecher); Prof. Dr. Hans-Hilger (stellvertretender Sprecher); Prof. Dr. Stefan Mundlos, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Sekretär); Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Prof. Dr. Erich Wanker, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin.

Fördereinrichtung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum: 07/2001 – 06/2008

Internet: www.charite.de/humangenetik2/SFB577/

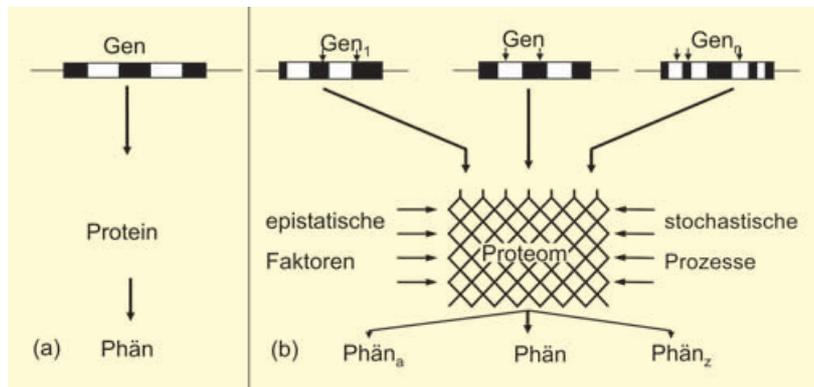


Abb. 2
 (a) Einfacher Bezug zwischen einem Gen und einem Merkmal »Phän«, wie er oftmals dargestellt wird. Tatsächlich gibt (b) die Verhältnisse – immer noch stark vereinfacht – etwas realistischer wieder. Veränderungen in verschiedenen Genen können zum gleichen Krankheitsbild führen (Heterogenität), so wie unterschiedliche Mutationen in dem gleichen Gen zu verschiedenen Krankheiten. Die primären Genprodukte, die Proteine, bilden komplexe Netzwerke aus, deren Funktion durch epistatische und stochastische Faktoren beeinflusst wird. In der Regel wirkt sich daher eine genetische Veränderung auf eine Reihe verschiedener Merkmale (Phäne) aus (Pleiotropie), die jeweils noch eine variable Expressivität bis hin zu unvollständiger Penetranz aufweisen können (Variabilität).

Dies hängt damit zusammen, dass die Gene Grundlage eines komplexen (homöostatischen) Netzwerkes sind, welches das Ergebnis eines langen, evolutionären Prozesses ist. Die Veränderung eines Gens betrifft dabei oftmals nur eine Komponente dieses stark gepufferten Systems, dessen Eigenschaft es gerade ist, nachteilige Auswirkungen zu kompensieren. Es kommt hierbei zu vielfachen Wechselwirkungen und auch Rückkopplungsprozessen, bei denen Umweltfaktoren (epistatische Prozesse) und stochastische Veränderungen (Zufall) eine entscheidende Rolle spielen können (Abb. 2).

Die Gene selbst sind verantwortlich für die Bildung eines oder mehrerer Proteine, die die eigentliche Funktion in der Zelle ausüben. Nimmt man die vielfachen Modifikationen der Proteine hinzu, die erst zu funktionstüchtigen Molekülen führen, kann ein einzel-

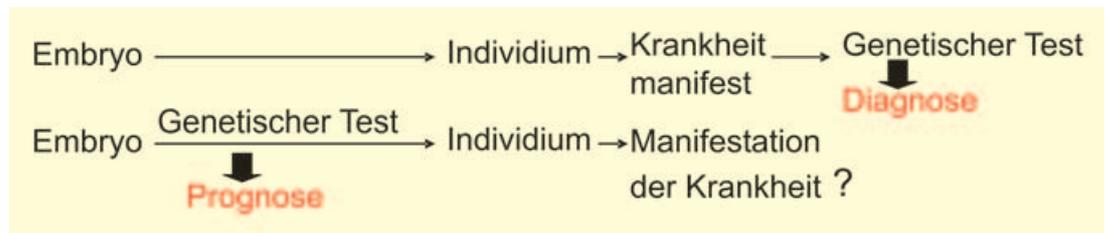
zugleich verantwortlich für die Genetische Beratung der jeweiligen Familien ist, wird mit dieser Problematik tagtäglich konfrontiert.

Forschungsprogramm

Das Ziel dieses SFB 577 besteht darin, diejenigen Faktoren zu identifizieren, die bei einer monogen bedingten Krankheit mit bekannter molekularer Ursache die Manifestation des klinischen Bildes beeinflussen. Dabei kann es sich um modifizierende genetische Elemente handeln (cis- und trans-Effekte), um Umweltfaktoren und stochastische Prozesse. Zusätzlich sind epigenetische Veränderungen zu berücksichtigen, die keinen Einfluß auf die DNA-Sequenz selbst haben, aber stabil über die Zellteilungen weitergegeben werden und die Genaktivität beeinflussen und damit auch das Ausmaß klinischer Variabilität. Die Komplexität ist außerordentlich (Abb. 2).

Allerdings stehen heute auch neue methodische Wege offen, um dieser Frage nachzugehen. So können mittels moderner Sequenzautomaten täglich tausende von DNA-Veränderungen bestimmt bzw. mittels Chips die Expression tausender von Genen gleichzeitig ermittelt werden. Mit der in Berlin von einem SFB-Mitglied (J. Klose) entwickelten 2-dimensionalen Proteinelektrophorese können zudem von einzelnen Geweben mehr als 10.000 Proteine, also primäre Genprodukte, aufge-

Abb. 3
 Gegenüberstellung von Diagnose und Prognose



nes Gen u.U. zu mehreren Hundert unterschiedlichen Proteinen führen, wobei hier noch nicht einmal die Unterschiede in verschiedenen Entwicklungsstadien eines Individuums berücksichtigt sind. Einzelne Proteine weisen zudem oftmals unterschiedliche funktionelle Domänen auf, die wieder mit ganz unterschiedlichen Molekülen interagieren. So überrascht es auch nicht, dass verschiedene Mutationen eines Gens zu ganz unterschiedlichen Krankheiten führen können. Der diagnostische Wert genetischer Tests ist daher wesentlich höher als ihr prognostischer Wert (Abb. 3). Dies verleitet dazu, dass man mehr zu wissen glaubt, als man tatsächlich weiß. Der Humangenetiker, der

trennt und massenspektrometrisch identifiziert werden. Derart globale Ansätze, bei denen praktisch sämtliche Proteine (das Proteom) eines Gewebes erfasst und deren Wechselwirkung ermittelt werden, erfordern neuartige Konzepte, die mit den Begriffen Systemanalyse und theoretische Biologie gekennzeichnet werden. Hinzu kommen neue Verfahren zur Generierung von Tiermodellen, speziell der Maus, bei denen gezielt Veränderungen eingeführt werden, wie sie bei erblichen Erkrankungen des Menschen vorliegen. Hierbei ist es aber auch möglich, bestimmte Gene nur in bestimmten Geweben zu aktivieren, um so deren Auswirkungen zu analysieren. Nimmt man noch hinzu,

dass durch das Kreuzungsexperiment unterschiedliche genetische Veränderungen gezielt in einem Organismus zusammengeführt werden können, bieten sich hier vielfältige Möglichkeiten, modifizierende Faktoren zu erkennen, um deren Relevanz dann für den Menschen zu überprüfen. Letztendlich ist jedoch der klinische Befund die Bezugsgröße für sämtliche experimentellen Daten. Dieses Konzept setzt daher die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen klinisch tätigen Ärzten und Naturwissenschaftlern voraus und ist in Abb. 4 dargestellt.

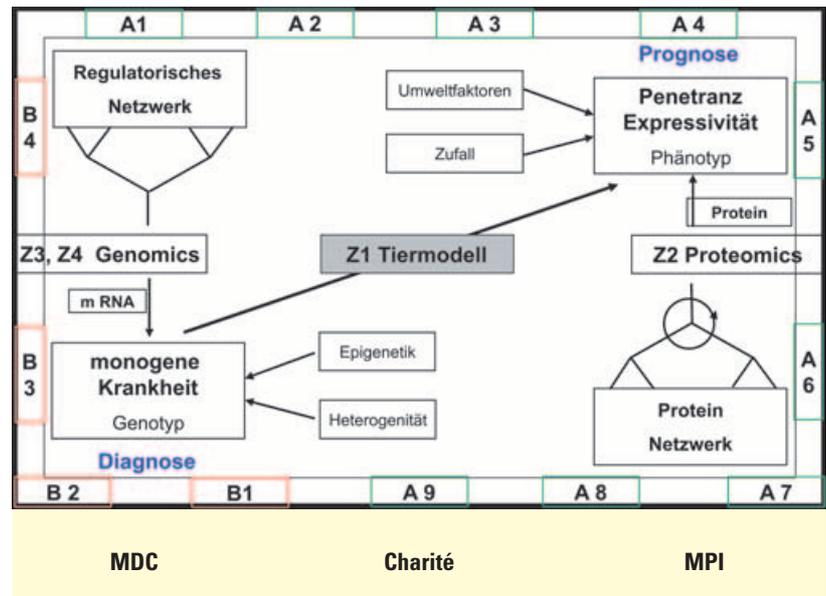
Insgesamt setzt sich der SFB aus 13 Einzelprojekten und 4 »zentralen Einrichtungen« zusammen. Er verbindet verschiedene Kliniken und Institute der Charité mit Arbeitsgruppen am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Zugleich sind 8 weitere Berliner Institutionen/Arbeitsgruppen mit dem SFB assoziiert. Schon die Tatsache, dass es sich um den ersten humangenetischen SFB seit etwa 20 Jahren handelt, zeigt, dass innerhalb Deutschlands Berlin für diese zukunftsweisende Arbeitsrichtung einen Schwerpunkt einnimmt. Hinzu kommt, dass auch zentrale Einrichtungen des nationalen Humangenom- und Proteomprojektes in Berlin angesiedelt sind und einige davon durch Mitglieder des SFBs geleitet werden.

Ergebnisse

Es ist hier nicht der Platz, die einzelnen Forschungsprojekte angemessen zu würdigen. Die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten haben die Richtigkeit des Konzepts belegt und bereits zum Nachweis neuer Mechanismen geführt, die die klinische Variabilität beeinflussen. Hier soll für jedes Projekt nur ein Beispiel angeführt werden.

A1 (S. Mundlos, Charité): Das Regulatorgen der Extremitätenentwicklung, *HOXD13*, kann seine Funktion nur dann ausüben, wenn das Protein in den Zellkern gelangt. Hier konnte bei Mensch und Maus nachgewiesen werden, wie in Abhängigkeit bestimmter zusätzlicher Proteinbausteine dieser Vorgang eingeschränkt und das klinische Bild entsprechend verstärkt wird.

A2 (S. Stricker / S. Mundlos, Charité): Mutationen in dem *ROR2*-Gen führen zu der dominanten Brachydaktylie Typ B (BDB, Kurzfingerigkeit) und dem rezessiven Robinow Syndrom (RRS), das u. a. durch Kleinwuchs und Anomalien der Wirbelsäule gekennzeichnet ist. Während Mutationen in der wichtigen Tyrosinkinase-Domäne zum BDB führen, beruht des RRS offensichtlich auf dem vollständigen Funktionsverlust des Gens.



A3 (P. Nürnberg / S. Kornak, Charité): Veränderungen im *ANK*-Gen führen zu Sklerose in Verbindung mit Knochendefekten oder nur zu Osteoporose. Das unterschiedliche klinische Bild konnte auf verschiedene molekulare Ursachen zurückgeführt werden, woraus sich Hinweise auf neue therapeutische Strategien ergeben.

A4 (K. Hoffmann, Charité): Hier konnte erstmals gezeigt werden, dass Reinerbigkeit für eine Mutation in dem *Lamin B Rezeptor*-Gen beim Menschen mit geringer und schwerster klinischer Auffälligkeit, ganz entsprechend wie bei der Maus, verbunden sein kann. Im ersten Fall handelt es sich um sog. Splice-Mutationen, bei denen noch eine geringe Menge normalen Proteins gebildet wird, im zweiten Fall überwiegend um Nullmutationen, die sich bei Mensch und Maus letal auswirken.

A5 (K. Sperling / M. Digweed, Charite): Durch eine Kombination von Untersuchungen an der Maus und am Menschen konnte gezeigt werden, dass die häufigste Mutation in dem Gen, das dem Nijmegen Breakage Syndrom zugrunde liegt, nur deshalb mit dem Leben vereinbar ist, weil infolge eines speziellen Mechanismus der Proteinsynthese ein neues, verkürztes Eiweiß gebildet wird.

A6 (S. Schweiger, MPI für molekulare Genetik und Charité): Beim Opitz BBB/G Syndrom ist das *MID1*-Gen betroffen, das in sämtlichen Geweben aktiv ist. Der klinische Phänotyp ist hingegen auf die sog. Mittellinie begrenzt. Hier konnte gezeigt werden, dass das Gen gewebsspezifisch in unterschiedliche Proteine übersetzt wird, was im Prinzip die spezifische Manifestation bestimmter Mutationen verständlich macht.

A7 (V. Kalscheuer / H.-H. Ropers, MPI für molekulare Genetik): Ausgang für dieses Projekt ist der Nachweis, dass die gleiche Mutation im *PQBPI*-Gen zu einem komplexen klinischen Bild mit geistiger Behinderung führt (syndromale Form) oder allein zu geistiger Retardierung (nicht-syndromale Form). Da innerhalb einer Familie das klinische Erscheinungsbild weniger variiert als zwischen den Familien, spielen hierbei offensichtlich unterschiedliche Modifikatorgene die entscheidende Rolle.

Abb. 4
Konzept des SFB 577. Die Analyse des variablen Phänotyps einer monogen bedingten Krankheit kann auf DNA- und RNA-Ebene erfolgen, ebenso wie auf Proteinniveau. Die einzelnen Arbeitsgruppen (A1 bis B4) werden hierbei durch zentrale Einrichtungen (Z1 bis Z4) unterstützt, die moderne Methoden der Genomforschung (»Genomics«) und der Proteinanalyse (»Proteomics«) vorhalten sowie die Generierung von Tiermodellen und deren Charakterisierung.
(MDC = Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin; MPI = Max-Planck-Institute für molekulare Genetik und Infektionsbiologie)

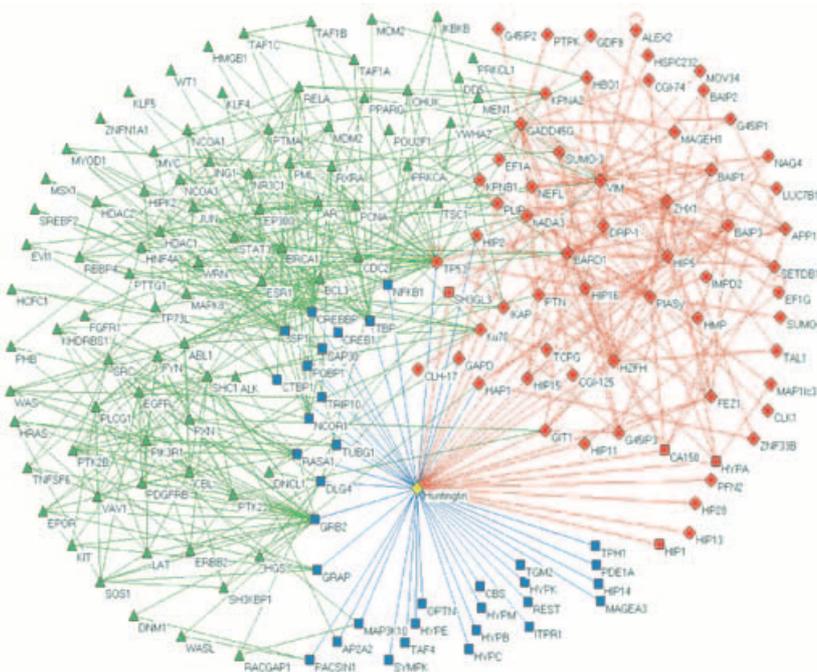


Abb. 5
Protein-Netzwerk des Huntingtin-Proteins, dessen Veränderung der Chorea Huntington zugrunde liegt (Goehler et al. *Molecular. Cell* 15: 853–865, 2004)

A8 (A. Grüters-Kieslich, Charité): Mutationen im *MC4R*-Gen führen zur Adipositas. Bei einer bestimmten Mutation kommt es, wie hier zum ersten Mal gezeigt wurde, zur Zusammenlagerung (Dimerisierung) der Proteinmoleküle, die auch das unveränderte Protein des anderen, normalen Gens einschließt und auf diese Weise einen so genannten dominant-negativen Effekt bewirkt.

A9 (H. Krude, Charité): Es wurden mehrere Gene identifiziert (z. B. *PAX8*), deren Veränderungen zu Schilddrüsenfehlbildungen führen. Allerdings tritt die Mehrzahl dieser Fehlbildungen sporadisch auf, wobei sogar eineiige Zwillinge unterschiedlich betroffen sind. Hier konnten erste Belege geliefert werden, dass diese Phänomene auf epigenetische Veränderungen des *PAX8*-Gens beruhen könnten.

B1 (D. Walther, MPI für molekulare Genetik): Serotonin spielt eine entscheidende Rolle bei neurologischen und psychiatrischen Störungen. Hier wurde erstmals die Modifikation von Proteinen durch Seronylierung als neues modifizierendes Prinzip nachgewiesen, dessen pathogenetische Relevanz jetzt beim Menschen sowie im Tiermodell überprüft wird.

Im Mittelpunkt der drei folgenden Projekte steht die Analyse der Proteine bzw. des Proteoms.

B4 (E. Wanker, MDC für Molekulare Medizin): Eine zentrale Rolle im Krankheitsgeschehen des erblichen

Veitstanzes (Chorea Huntington) spielt das Protein »Huntingtin«. Für dieses Eiweiß wurde das bislang umfangreichste Netzwerk eines menschlichen Proteins erstellt (Abb. 5), das 86 interagierende Eiweißmoleküle umfasst, die alle als modifizierende Faktoren für diese Krankheit infrage kommen.

B3 (M. Schülke-Gerstenfeld, Charité): Hier wird in systematischer Weise das Proteom eines Zellorganells, des Mitochondriums, aufgeklärt. Dabei konnten mehr als 40 Proteine identifiziert werden, die mittel- oder unmittelbar in Mitochondriopathien einbezogen sind.

B2 (J. Klose / P. Jungblut, Charité und MPI für Infektionsbiologie): Die nahezu komplette Analyse des Proteoms eines Gewebes/Organs, wie z. B. der Augenlinse in Verbindung mit genetisch bedingten Linsentrübungen (Katarakt) der Maus bildet den methodischen Ansatz dieses Projektes. Am Mausmodell konnte auf diese Weise erstmals gezeigt werden, dass bereits ein einzelnes Protein eine erhebliche Variabilität aufweist, wenn man die quantitativen Unterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen und -spezies vergleicht. Für zahlreiche Proteine gelang es dabei, die modifizierenden Loci in cis- und trans-Stellung zu kartieren (Abb. 6).

Diese wenigen Beispiele belegen bereits die Vielzahl der Mechanismen, die zur klinischen Variabilität beitragen und bestätigen zugleich das theoretische Konzept, auf dem der SFB basiert. Ausgehend von dem umfassenden klinischen Befund bei bekannter primärer Ursache müssen die komplexen Netzwerke der Genwirkung auf DNA-, RNA- und Proteinebene entschlüsselt werden, um die phänotypische Manifestation besser zu verstehen. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, spielt es praktisch keine Rolle, welche Krankheit bearbeitet wird, da das verbindende Element der Projekte das zugrunde liegende theoretische Konzept zur Ätiologie genetisch bedingter Krankheiten darstellt, das in Abb. 4 schematisch dargestellt ist. Jedes einzelne Projekt ist durch die spezielle Analyse einzelner Variablen gekennzeichnet.

Ausblick

Am Beispiel monogen bedingter Krankheiten lässt sich exemplarisch zeigen, wie Einblick in Komplexität durch reduktionistische Vorgehensweise gelingt und wie durch Analyse der betroffenen Netzwerke der Bezug zur klinischen Realität wieder hergestellt werden kann. Wichtig erscheint zudem, dass die Kenntnis der Faktoren, die die Manifestation einer genetisch bedingten Krankheit beeinflussen (verhindern), zugleich die Möglichkeit für neue therapeutische Angriffspunkte eröffnen.

Da es kaum eine Erkrankung gibt, an der die Erbanlagen nicht mittel- oder unmittelbar beteiligt sind, wird durch die Humangenetik ein ätiologisch ausgerichtetes, ganzheitliches Krankheitskonzept begründet, das die bisherige phänomenologische Einteilung von Krankheiten (nach betroffenem Organsystem, Manifestationsalter, Geschlecht usw.) durch eine Klassifikation nach den molekularen Ursachen der Erkrankung ergänzt oder gar ersetzt. Es wird eine Synthese aus medizinischer und genetischer Sichtweise darstellen und in vielen Fällen Krankheit zugleich aus dem evolutionären Kontext heraus verständlich machen.

Etwas vereinfacht geht es bei der traditionellen Medizin um die unmittelbaren (proximativen) Krankheitsur-

Abb. 6

Mittels 2-dimensionaler Protein-Elektrophorese konnten etwa 9.000 Gehirnproteine der Maus aufgetrennt und dabei für ca. 1.300 Proteine Unterschiede zwischen zwei Mäusespezies (*M. musculus* und *M. spretus*) gefunden werden. Für 34 Proteine wird hier gezeigt, dass für die beobachteten quantitativen und qualitativen Unterschiede 76 Loci kartiert werden konnten. So geht in vielen Fällen die Menge des gebildeten Proteins auf Faktoren zurück, die mit dem Genloкус gekoppelt sind (cis-Effekt). Strukturelle Unterschiede des Proteins hingegen beruhen generell auf Faktoren (Gene), die an anderer Stelle im Genom gelegen sind (trans-Effekt). Nach Klose et al. *Nature Genetics* 30: 385–393, 2002.

sachen, die aus der Untersuchung der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten resultieren. Im Vordergrund steht die Frage, wie kommt es zu einer Erkrankung (Gegenstand ist der Phänotyp). Die evolutionäre Medizin hingegen sieht den Organismus als das Produkt einer 3 Milliarden Jahre langen Geschichte an und fragt, warum tritt diese Krankheit, bei dieser Person, zu diesem Zeitpunkt auf (Gegenstand ist der Genotyp). Beide Sichtweisen ergänzen sich. Die Antworten der evolutionären Medizin reichen jedoch tiefer, da es hier um die grundlegenden (ultimativen) Krankheitsursachen geht. So wie Virchows Cellularpathologie für mehr als ein Jahrhundert die Grundlage einer allgemeinen, fachübergreifenden Krankheitslehre abgab, zeichnet sich heute ein Krankheitskonzept ab, das auf der molekularen Pathologie basiert und stark individuell ausgerichtet ist. Dieses ätiologiebasierte Konzept ist allerdings nicht originell, denn bereits 1926 forderte der eingangs zitierte O. Vogt zusammen mit N. Timoféeff-Ressovsky »Die Medizin erstrebt im Interesse der Stellung einer Prognose und des Voraussehens der Wirkung therapeutischer und prophylaktischer Eingriffe identisch verursachte Krankheitseinheiten. Letztlich können diese nur durch das Studium der Ätiologie abgegrenzt werden.« (Die Naturwissenschaften 14: 1188–1190, 1926).



Prof. Dr. Karl Sperling

Jg. 1941. Studium der Biologie und Chemie. 1969 Promotion; 1971 Professor am Institut für Genetik der FU Berlin. Seit 1976 o. Professor und Leiter des Instituts für Humangenetik, jetzt der Charité – Universitätsmedizin Berlin. U.a. Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (Senator).

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Humangenetik
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450-566081
Fax: +49 30 450-566904
E-Mail: karl.sperling@charite.de

