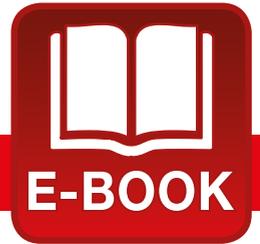


Theodor Dingermann · Ilse Zündorf



Stratifizierte Pharmakotherapie

Genetische Grundlagen,
praktisches Vorgehen



Theodor Dingermann · Ilse Zündorf

Stratifizierte Pharmakotherapie

Genetische Grundlagen, praktisches Vorgehen

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis

Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, dass diese Angabe genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die von zuständigen Behörden in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Geschützte Handelsnamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die erwähnten Handelspräparate wurden lediglich beispielhaft bzw. aus didaktischen Überlegungen heraus gewählt.

Die überwiegende Verwendung der männlichen Form (z. B. Apotheker) geschieht ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit und stellt keine Diskriminierung dar.

ISBN-978-3-7741-1344-2

Copyright © 2017 Govi (Imprint) in der Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Apothekerhaus, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn

www.avoxa.de; www.govi.de

Alle Rechte vorbehalten.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotografie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Grafiken: Dr. Ilse Zündorf, Frankfurt am Main

Satz: Beltz Bad Langensalza GmbH, Bad Langensalza

Vorwort

Noch kaum bewusst wahrgenommen enthalten immer mehr offizielle Dokumente zu den in den USA und in Europe zugelassenen Arzneimitteln Informationen über genetische Faktoren, die die Wirkung und vor allem die Verträglichkeit der Wirkstoffe deutlich beeinflussen können. Beachtung finden diese Hinweise jedoch nicht zuletzt auch deshalb kaum, weil bisher nur für wenige Patienten die relevanten genetischen Marker bestimmt sind. Dies ist eigentlich ein Anachronismus, denn mittlerweile sind Tests durchaus verfügbar. Allerdings werden derartige Tests in den seltensten Fällen zwingend vorgeschrieben und werden deshalb auch meist nicht von den Kostenträgern erstattet. Dies wiederum ist ganz entscheidend mitverantwortlich dafür, dass man auf genetische Biomarker zur individuellen Optimierung einer Arzneimitteltherapie nahezu komplett verzichtet.

Es sind vor allem unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), die dadurch in Kauf genommen werden. Dabei verdient das Problem alles andere als Ignoranz. Denn UAWs sind eine hoch relevante Ursache für Morbidität und Mortalität. So schätzt man, dass UAWs beispielsweise in Großbritannien jährliche Kosten von bis zu 1 Milliarde Pfund verursachen. Für die USA werden die entsprechenden Kosten auf ca. 4 Milliarden Dollar geschätzt (Davies, et al., 2009; Lazarou, et al., 1998; Pirmohamed, et al., 2004; Pirmohamed., 2010). Die Häufigkeit von UAWs zu verringern ist nicht nur wichtig, um die Morbidität und Mortalität durch Arzneimittel zu reduzieren. Sie ist gleichfalls wichtig, um die Therapietreue der Patienten zu verbessern.

Generell wird mangelnde Adhärenz als eines der großen Probleme im Rahmen einer Arzneimitteltherapie gesehen. Als Grund für mangelnde Adhärenz gilt längst nicht mehr nur Nachlässigkeit oder Gleichgültigkeit der Patienten. Vielmehr werden zu einem großen Teil unerwünschte Arzneimittelwirkungen für dieses Problem verantwortlich gemacht. Dies wird umso relevanter, je geringer der Leidensdruck durch die zu therapierende Krankheit ist. Fatalerweise korrelieren Leidensdruck und Schwere der Krankheit oft kaum. Um so dramatischer ist es, wenn Patienten eigenmächtig ihre Therapie unterbrechen oder beenden, weil sie sich durch die Therapie belästigt fühlen.

Im krassen Widerspruch zu der geringen Beachtung einer möglichen pharmakogenetischen Problematik im Therapiealltag stehen die wissenschaftlichen Aktivitäten in diesem Bereich. Es ist das Verdienst eines pharmakogenomischen Forschungsnetzwerks (Pharmacogenomics Research Network, PGRN), die weltweiten Forschungsergebnisse in diesem Bereich systematisch gesammelt und strukturiert zu haben. Diese

Informationen sind heute gebündelt und kompetent kuratiert auf dem für jedermann zugänglichen Webportal PharmGKB (www.pharmgkb.org) verfügbar.

Diese Quelle bildet auch die Basis für dieses Buch, das geschrieben wurde, um neben wissenschaftlichen Konzepten vor allem die Translation der umfassenden Erkenntnisse in die Praxis zu erleichtern. Wir haben uns dabei auf das beschränkt, was heute weitestgehend als wissenschaftlich gesichert und als klinisch relevant gilt. Dies wiederum findet man in der PharmGKB-Datenbank in Form von Dosierungsrichtlinien, die im Wesentlichen von zwei Expertengruppen, dem Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) und der Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), erarbeitet werden. Ziel derartiger Richtlinien ist es, eine Hilfestellung zu geben, um genetische Testergebnisse von Laboratorien in ausführbare Entscheidungen zum Verschreiben von Arzneimitteln zu überführen. Sie sind mit dem Verständnis erarbeitet, vorhandene Testergebnisse auszuwerten anstatt darüber zu diskutieren, welche genetischen Varianten getestet werden sollten. Somit erweitern diese Dosierungsrichtlinien die Hinweise in den Fachinformationen der relevanten Zulassungsbehörden signifikant und sehr konkret. Um den Lesern dieses Buches deutlich zu machen, welche Zulassungsbehörde für welche Wirkstoffe auf pharmakogenetische Besonderheiten hinweist und welche Expertengruppe welche Dosierungsempfehlungen verabschiedet hat, haben wir uns zu einer farblichen Kodierung entschlossen – in den einschlägigen Kapitel wird es also recht bunt.

Die PharmGKB-Datenbank ist für dieses Buch von zentraler Bedeutung. Wir möchten uns daher an dieser Stelle auch bei Dr. Katrin Sangkuhl, Scientific Curator von PharmGKB, und bei Dr. Teri E. Klein, Director & Co-Principal Investigator von PharmGKB, für ihre aktive Hilfe bedanken. PharmGKB und der Stanford University danken wir für die Erlaubnis, relevante Information für diese Buch zu nutzen, inklusive Screen-Shots wichtiger Webseiten, kuratierte Arzneimittelinformationen (<https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>) und einige Metabolisierungsschemata (<https://www.pharmgkb.org/view/pathways.do>) in einer modifizierten Form. Ferner gilt unser Dank Prof. Thomas Winckler, der maßgeblich das Kapitel 3. Molekulare Diagnostik: Methoden-Repertoire verfasst hat.

Bedanken möchten wir uns auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der AVOXA Mediengruppe, besonders bei Prof. Dr. Axel Helmstädter und Bettina Christ, für die kollegiale Betreuung und professionelle Realisierung.

Frankfurt, im Dezember 2016

Theo Dingermann, Ilse Zündorf

Literatur

Davies, E.C., et al. (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. PloS one 4: e4439.

Lazarou, J., et al. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA : Journal of the American Medical Association 279: 1200-1205.

Pirmohamed, M., et al. (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. British Medical Journal 329: 15-19.

Pirmohamed, M. (2010) Acceptance of biomarker-based tests for application in clinical practice: criteria and obstacles. Clinical Pharmacology and Therapeutics 88: 862-866.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	5
1 Einführung	13
2 Genomische Plastizität: Qualität und Bedeutung von Mutationen.....	19
2.1 Organisation des menschlichen Genoms.....	21
2.2 Mutationen.....	25
2.3 Rezessive und dominante Erbgänge.....	38
2.4 »Harmlose« vs. »fatale« Mutationen.....	43
3 Molekulare Diagnostik: Methoden-Repertoire	49
3.1 Polymerase-Kettenreaktion	52
3.2 Massenspektrometrie	57
3.3 DNA-Microarrays	61
4 Pharmakogenomische Datenbanken	67
4.1 The Pharmacogenomics Knowledgebase	67
4.2 Datenbanken zu Gen-Nomenklaturen	78
4.3 Datenbanken zu Arzneimittelwechselwirkungen	80
5 Targetorientierte Stratifizierung auf der Basis erworbener somatischer Mutationen	81
5.1 Bedeutung des Nachweises der Target-Expression	82
5.2 Bedeutung des Ausschlusses oder des Nachweises von aktivierenden Mutationen.....	83
5.3 Informationsquelle für eine targetorientierte Stratifizierung...	87
6 Grundlagen für die Stratifizierung auf der Basis ererbter Keimbahnmutationen	97
6.1 Transport-Proteine	99
6.2 Enzyme des Phase-I- und Phase-II-Metabolismus.....	105

7	Wirkstoff-Unverträglichkeiten bei Vorliegen bestimmter HLA-Haplotypen und die klinischen Konsequenzen	141
7.1	Allopurinol	142
7.2	Abacavir	144
7.3	Carbamazepin.	147
7.4	Flucloxacillin	150
7.5	Lapatinib.	151
7.6	Phenytoin, Fosphenytoin	152
7.7	Ribavirin	154
8	Pharmakogenetische Probleme in der Psychiatrie	157
8.1	Metabolismus von Antidepressiva	159
8.2	Metabolismus von Antiepileptika	179
8.3	Metabolismus von Neuroleptika	187
8.4	Metabolismus von Atomoxetin	191
9	Pharmakogenetische Probleme in der Kardiologie.	195
9.1	Metabolismus der Statine.	196
9.2	Metabolismus von Clopidogrel	205
9.3	Metabolismus der Antiarrhythmika	210
9.4	Metabolismus der Cumarin-Antikoagulanzen	213
9.5	Metabolismus der Betablocker	223
10	Pharmakogenetische Probleme in der Gynäkologie.	229
10.1	Faktor-V-Leiden-Mutation	230
10.2	Metabolismus von Tamoxifen	235
11	Pharmakogenetische Probleme in der Onkologie	243
11.1	Metabolismus von Mercaptopurinen	245
11.2	Metabolismus der 5-Fluoropyrimidine	253
11.3	UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1)-Varianten.	259
11.4	Rasburicase bei G6PD-Defizienz.	264
11.5	Metabolismus von Voriconazol.	268

12	Pharmakogenetische Probleme beim Einsatz von Analgetika	273
12.1	Metabolismus von Codein und Oxycodon	274
12.2	Metabolismus von Tramadol	280
13	Pharmakogenetische Probleme bei der Behandlung von Virusinfektionen.	285
13.1	UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1)-Varianten beim Einsatz von Atazanavir	286
13.2	Der CCR5-HIV-Tropismus als Voraussetzung für den Einsatz von Maraviroc	287
13.3	IFNL3-Varianten im Zusammenhang mit einer PEG-interferon-alpha-Therapie mit und ohne HCV-Proteaseinhibitoren	288
13.4	Ribavirin – das HLA-Allel HLA-B*44 und die IFNL3-Varianten	292
14	Pharmakogenetische Probleme beim Einsatz von Antidiabetika: Sulfonylharnstoffe	295
15	Pharmakogenetische Probleme bei der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit: Protonenpumpenhemmer . . .	301
16	Pharmakogenetische Probleme beim Einsatz von Immunsuppressiva. . .	307
16.1	Azathioprin	308
16.2	Tacrolimus	309
17	Wirkstoffe, die nur bei Vorliegen bzw. Abwesenheit bestimmter Keimbahn-Mutationen eingesetzt werden dürfen	313
17.1	Ataluren	314
17.2	Eliglustat	315
17.3	Ivacaftor	316
17.4	Lumacaftor	320
17.5	Migalastat	321
	Abkürzungsverzeichnis	323
	Stichwortverzeichnis	327

1 Einführung

Bevor ein Arzneimittel für den Einsatz beim Menschen zugelassen wird, wird es umfänglich getestet – zunächst in unterschiedlichen biochemisch/pharmakologischen Modellen im Reagenzglas oder im Organbad, dann in verschiedenen Tiermodellen und schließlich an Probanden und Patienten. Dieses gestufte Vorgehen ermöglicht zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels, und nur wenn eine Nutzen-/Risikoabwägung deutlich zu Gunsten der Nutzenseite ausfällt, wird dem Arzneimittel ein Marktzugang über eine Zulassung durch internationale oder nationale Behörden gewährt.

Allerdings haben diese Aussagen für den Einzelnen eine gewisse Unschärfe, da sie in Form einer mehr oder weniger ausladenden Gauß'schen Verteilung anfallen. Daran hat man sich gewöhnt, weil es hierzu keine Alternative gibt. Wählt man allerdings die Testpopulation groß genug, so beobachtet man teils radikale »Ausreißer«, was für die Betroffenen katastrophal sein kann. Ausschläge in Richtung »Unwirksamkeit« sind ebenso möglich, wie Ausschläge in Richtung einer individuellen Überdosierung bei prinzipiell korrekter Anwendung, was sich für die Betroffenen in Unverträglichkeit bis hin zu einer relevanten Toxizität äußert.

Dass dies keine »Randerscheinungen« sind, zeigt die Tatsache, dass man heute davon ausgeht, dass nur etwa ein Drittel der Arzneimittelanwendungen bei den Patienten die erwarteten Wirkungen zeigen. Bei zwei Dritteln der Arzneimittelanwendungen beobachtet man entweder eine unerwartet schlechte Wirksamkeit oder eine ungewöhnliche Unverträglichkeit.

Dies ist nicht nur ein Dilemma für die betroffenen Patienten. Mit den in den letzten Jahren rapide zunehmenden Sicherheitsansprüchen in unserer Gesellschaft können solche individuellen Ausschläge hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit auch ein Arzneimittel selbst in Gefahr bringen. Denn wenn sich Meldungen über eine unzureichende Wirksamkeit oder über in der Zahl geringe, aber in der Ausprägung schwere Nebenwirkungen häufen, kann dies heute schnell zum Verlust der Zulassung führen.

Es liegt daher im Interesse sowohl der Patienten als auch der pharmazeutischen Industrie, Maßnahmen zu treffen, die derartige Ausschläge hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels vorhersehbar und damit vermeidbar machen.

Einflussfaktoren für die Arzneimittelwirkung

Die Variabilität der Arzneimittelwirkung resultiert aus extrinsischen wie aus intrinsischen Faktoren.

- Zu den extrinsischen Faktoren, die Einfluss auf eine Arzneimitteltherapie haben können, gehören Nahrungsmittel, Umwelteinflüsse, andere Arzneimittel, die Therapietreue (Compliance/Adhärenz) und einer bestimmten Arzneimitteltherapie nicht zuträgliche Lebensgewohnheiten wie Rauchen, Stress, Alkohol und unter Umständen auch Sport. Diese Faktoren kann man prinzipiell sehr gut an eine bestimmte Arzneimitteltherapie anpassen, falls dies erforderlich ist.
- Zu den intrinsischen Faktoren gehören Alter, Geschlecht, Gewicht, Ethnizität, Gesundheitszustand (z. B. Leber- bzw. Nierenfunktion) und eine individuelle genetische Ausstattung, soweit sie für eine Arzneimitteltherapie relevant ist. Das ist der Fall, wenn Funktionen betroffen sind, die entweder die Wirksamkeit eines Arzneimittels dadurch kompromittieren, dass physiologische »Umwege« möglich werden, oder die daran beteiligt sind, den Wirkstoff zu modifizieren oder ihm den Zugang zur Zielstruktur zu ermöglichen. Alle diese Faktoren kann man nicht an eine Arzneimitteltherapie anpassen. Man kann aber (und sollte auch) eine Arzneimitteltherapie an diese Faktoren anpassen. Dies war bisher – zumindest in Ansätzen – möglich für die intrinsischen Faktoren Alter, Geschlecht, Gewicht, Ethnizität und Gesundheitszustand. Auf individuelle genetische Besonderheiten zu reagieren war hingegen lange nicht möglich, weil diese Besonderheiten nur in Ansätzen bekannt waren und sie sich kaum für einen einzelnen Patienten mit akzeptablem technischen Aufwand bestimmen ließen.

Zwischenzeitlich kennen wir einen großen Teil dieser genetischen Faktoren, und es wurden praktikable Methoden entwickelt, sie routinemäßig zu bestimmen.

Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Zulassungsbehörde EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) hat in einem Positionspapier definiert, dass die Pharmakogenetik eine Disziplin der molekularen Diagnostik ist, die sich mit der interindividuellen Variabilität von DNA-Sequenzen befasst, sofern diese mit der Reaktion auf Arzneistoffe in Beziehung stehen.

Die »klassische« Pharmakogenetik untersucht individuelle Unterschiede auf der Ebene einzelner Gene, deren Produkte an der pharmakologischen Wirkung oder der Metabolisierung von Arzneistoffen beteiligt sind, listet ethnische Unterschiede in Allelfrequenzen und macht Vorhersagen über die mit bestimmten Genotypen assoziierten Phänotypen.

Mittlerweile sind tausende menschliche Genome und zigtausende menschliche Exome, also alle potenziell für Proteine kodierenden DNA-Bereiche, sequenziert und die Variationen auf dieser Ebene gut charakterisiert. Daraus entspringt der Gedanke, das Potenzial zur Wechselwirkung eines Arzneistoffs mit dem Körper auf der Ebene der ganzen Zelle bzw. des ganzen Genoms zu untersuchen, um dann interindividuelle Unterschiede in der Gen- bzw. Proteinausstattung in eine Vorhersage der Wirksamkeit eines Arzneistoffs bzw. der Vorhersage des Nebenwirkungspotenzials eines Wirkstoffs einzubeziehen. Dieser genomweite Ansatz, der im Prinzip eine Erweiterung der »klassischen« Pharmakogenetik ist, wird häufig mit dem Begriff Pharmakogenomik belegt. Das CHMP hat den Begriff der Pharmakogenomik von dem der Pharmakogenetik abgegrenzt und definiert Pharmakogenomik eher als eine Disziplin, die sich mit der Variabilität in der Expression von Genen, die für eine Krankheit prädisponieren oder die für die Reaktion auf Arzneistoffe relevant sind, auf der Ebene ganzer Zellen, Gewebe, Organe, Individuen oder Populationen befasst.

Unabhängig von gewissen Unschärfen in der Definition ist das Zielobjekt der Pharmakogenetik oder der Pharmakogenomik die chromosomale DNA des Patienten. Dabei muss man sich vor Augen führen, dass die im Humanen Genomprojekt erstellte Sequenz des Menschen eine Konsensussequenz ist, die durch die Sequenzierung der DNA eines Pools aus mehreren Spendern generiert wurde. In der Realität unterscheidet sich jedes Individuum von einem anderen Individuum durch minimale Unterschiede in der DNA-Sequenz. Viele individuelle Mutationen im Genom einer definierten Person manifestieren sich in der Ausprägung leicht unterschiedlicher Phänotypen. Diese Variabilität unserer genomischen DNA bedingt letztlich unser unterschiedliches Aussehen, kann jedoch auch zur Prädisposition für Krankheiten oder zu einer von der Norm abweichenden Reaktion auf ein Arzneimittel führen. In der Pharmakogenetik sind nur solche Abweichungen von der Konsensussequenz des menschlichen Genoms von Interesse, die in einer gegebenen Bevölkerung hinreichend oft vorkommen.

Das Problem Diagnostik

Um von der Norm abweichende Reaktionen auf ein Arzneimittel vorhersagen zu können, bedarf es einer angepassten Diagnostik auf Genebene. Ziel dieser Diagnostik sind jedoch nicht krankheitsrelevante Mutationen, sondern Mutationen, die für das Verhalten pharmazeutischer Wirkstoffe im menschlichen Organismus relevant sind. Diese Tatsache erweitert in einem ganz wesentlichen Aspekt den Begriff »Diagnostik«.

Bezog sich der Begriff »Diagnostik« in der Vergangenheit fast ausschließlich auf den Nachweis von Krankheiten, so muss der Begriff heute um den Nachweis von Problemen bei der Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit ausgeweitet werden. Da die Mutationen durch geeignete Tests nachgewiesen werden können, bevor ein betroffener Wirkstoff eingenommen wird und somit eine Chance besteht, dass sich die Mutation

phänotypisch auswirkt, spricht man bei der Diagnostik derartiger Mutationen von »prädiktiver Diagnostik«.

Wurde Diagnostik bisher als Verfahren zur Erhärtung einer Krankheitsvermutung gesehen, die unverzichtbar ist, um optimale therapeutische Maßnahmen einzuleiten, ist Diagnostik dank der akkumulierenden Datenmenge mehr und mehr in der Lage, bedenkliche Zustände im Vorfeld einer Krankheit oder im Vorfeld einer Therapie aufzudecken.

Ein »prädiktiver Test« zielt also darauf ab, genetische Veränderungen (Mutationen) zu identifizieren, die sich nicht unmittelbar, sondern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zukünftig auswirken können. In seltenen Fällen liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 100 %, das heißt wegen der diagnostizierten Genommutation kommt es zu einem späteren Zeitpunkt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu einer Krankheit, wie z. B. im Falle einer Huntington-Krankheit (prädiktiv-deterministische Diagnostik). Meistens liegt die Wahrscheinlichkeit jedoch deutlich unter 100 %, das heißt das Eintreten einer bestimmten Krankheit – zum Beispiel familiärer Brustkrebs, Alzheimer und andere Erkrankungen – wird wegen der diagnostizierten Mutation im Genom zu einem bestimmten Grad wahrscheinlicher, als das normalerweise der Fall wäre. Hier spricht man von prädiktiv-probabilistischer Diagnostik.

Gentests, wie in Kapitel 4 genauer beschrieben, sind aus technischer Sicht zwischenzeitlich unproblematisch. Sie sind im Gegenteil äußerst effizient, wenn sie auch nach wie vor nicht gerade kostengünstig sind. Mit den Gentests sind jedoch ganz andere Probleme verknüpft, wobei das größte Problem besonders für eine prädiktiv-probabilistische Diagnostik die Interpretation der Daten ist.

Prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit

Dass prädiktive Gendiagnostik aber auch eine ganz andere Qualität besitzen kann, zeigt sich im Bereich der »Pharmakogenetik«. Durch eine möglichst umfassende Typisierung des Metabolisierungsinventars eines jeden Menschen ließen sich viele Probleme bei der individuellen Arzneimittelwirksamkeit und Arzneimittelverträglichkeit weitgehend vermeiden, so dass die prädiktive Gendiagnostik in diesem Sinne mit Sicherheit ein Gewinn für die Volksgesundheit wäre.

Prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit muss in aller Regel als *prädiktiv-deterministische Diagnostik* eingestuft werden. Schließlich lässt sich die Manifestation praktisch zu 100 % vermeiden, wenn man auf einen anderen Wirkstoff ausweicht oder eine angemessene Dosisanpassung vornimmt. In dieser Hinsicht ist prädiktive Diagnostik im Sinne von Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit eine nahezu uneingeschränkt positiv einzustufende Intervention.

Der Ansatz einer derartigen Diagnostik liegt darin, den Mutationsstatus derjenigen Gene zu analysieren, deren Produkte als Zielstrukturen von Wirkstoffen angesteuert werden oder deren Produkte bei der Aufnahme und Metabolisierung von Wirkstoffen eine wichtige Rolle spielen. Man kann sich leicht vorstellen, dass Wirkstoffe dann nicht wirken können, wenn beispielsweise die Bindestelle für den Wirkstoff durch eine Mutation so verändert ist, dass eine spezifische Interaktion bei der üblichen Wirkstoffkonzentration nicht eintreten kann. Und man weiß heute, welche Probleme aufgrund von Metabolisierungsanomalien auftreten können, wenn bestimmte Medikamente bei jedem Patienten in der gleichen Dosierung eingesetzt werden.

Noch sind wir von einer routinemäßigen Bestimmung arzneimittelrelevanter genetischer Variabilität meilenweit entfernt, zum einen, weil teils vehement über die klinische Relevanz gestritten wird, zum Teil aber auch, weil die Konzepte und deren Umsetzung noch nicht bei der großen Mehrzahl der Heilberufler angekommen sind.

Stratifizierte Arzneimitteltherapie

Die Richtung ist allerdings vorgegeben. Der neue Ansatz, Arzneimittel an ein genetisches Profil eines Patienten anzupassen, firmiert unter dem Stichwort »stratifizierte Arzneimitteltherapie«. Dabei werden möglichst alle Faktoren berücksichtigt, die die spezifische Interaktion eines Arzneimittels mit dem Organismus (Pharmakodynamik) betreffen, ebenso wie die Faktoren, die festlegen, wie der Organismus mit dem Arzneimittel umgeht (Pharmakokinetik). Denn aus beiden Prozessen resultiert die spezifische und individuelle Arzneimittelwirkung.

Die Konsequenzen, die sich ergeben werden, wenn dieses technische Potenzial ausgeschöpft wird, werden einem Paradigmenwechsel gleichkommen. Wir werden in absehbarer Zeit einen Wandel erleben von der Behandlung einer Krankheit hin zur Behandlung eines Patienten unter Berücksichtigung aller extrinsischer und intrinsischer Faktoren, die seine individuelle Therapie mit Arzneimitteln beeinflussen.

Als ein Test für die prädiktive Diagnostik im Kontext von Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit sei beispielhaft der Stratipharm-Test der Firma Humatrix (www.stratipharm.de) genannt. Hier werden 31 Gene, deren Produkte ausschließlich im Kontext der Arzneimitteleinnahme relevant sind, auf wichtige Mutationen getestet. Auf krankheitsrelevante Mutationen wird nicht geprüft. Der PGS-Test der Firma bio.logis (<https://www.bio.logis.de/personal-genomics-services>) bietet ein ähnliches Leistungsspektrum.

Apothekerinnen und Apotheker sind in unserer Gesellschaft für die Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit und damit für den optimierten Einsatz von Arzneimitteln mitverantwortlich. Deshalb sollten sie diese Möglichkeiten kennen und zu einer entsprechenden Diagnostik Zugang haben. Da es sich bei den Mutationen um ererbte

Mutationen handelt, die in jeder Zelle vorhanden sind und bei der Geburt schon ausgeprägt sind, kann der Test mit jeder beliebigen Zelle und in jedem Alter durchgeführt werden – das Ergebnis gilt ein Leben lang.

Das vorliegende Buch versucht, dieses komplexe Zusammenspiel möglichst kompakt und praxisnah zusammenzufassen, wobei als Quelle des aktuellen Wissens konsequent auf die umfangreiche und extrem gut kuratierte Datenbank pharmGKB (www.pharm-gkb.org) zugegriffen wird.

2 Genomische Plastizität: Qualität und Bedeutung von Mutationen

Mit der Entschlüsselung des humanen Genoms und der rasanten Weiterentwicklung molekulargenetischer Details haben sich auch völlig neue Möglichkeiten zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie ergeben. Individualität ist nun molekular greifbar, und es lassen sich aus dieser molekularen Individualität relevante Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln ableiten.

Die Basis der Individualität sind Variationen (Mutationen) in der Nukleotidabfolge in Genen, deren Proteinkopien für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Wirkstoffen in irgendeiner Weise mitverantwortlich sind. Allerdings sind die Auswirkungen derartiger Mutationen auf das individuelle Wirkstoffverhalten ausgesprochen komplex. Daraus ergibt sich, dass man sich mit der »Plastizität« des Genoms auseinandersetzen muss, um die neuen Möglichkeiten für eine optimierte individualisierte Arzneimitteltherapie nutzen zu können.

Dabei gelten folgende Grundsätze:

- Hinsichtlich der Funktion des Genoms gilt als »normal«, was bei der Mehrzahl der Individuen in einer bestimmten Population realisiert ist, denn so werden unsere Medikamente getestet und hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bewertet.
- Relevante Abweichungen von der Norm sind Variationen, die erbt wurden. Diese kommen in allen Zellen eines Individuums vor und können daher in jedem beliebigen Zelltyp diagnostiziert werden.
- Somatische Mutationen, das heißt Variationen im Genom, die im Laufe des Lebens erworben werden, können für die Entstehung von Krankheiten eine Rolle spielen. Für das Ansprechen oder Versagen von Arzneimitteln oder für deren individuelle Verträglichkeit spielen derartige Mutationen aber keine Rolle, da sie nur in einzelnen Zellen vorkommen und von vielen »normalen« Zellen funktionell kompensiert werden.
- Ererbte Variationen des Genoms sind vornehmlich in der Monotherapie beziehungsweise für einen einzelnen Wirkstoff in einer Kombinationstherapie relevant. Für die ebenfalls im Rahmen einer Pharmakotherapie gefürchteten Wechselwirkungen spielen sie meist eine untergeordnete Rolle, da Wechselwirkungen in der gesamten Population, also unabhängig von Genommutationen, auftreten können bzw. auftreten werden, wenn bestimmte Wirkstoffkombinationen eingenommen werden.

Seit Anfang 2001 gilt das menschliche Genom hinsichtlich seiner DNA-Sequenz als entschlüsselt. Diese Arbeit, die im Wesentlichen vom Human Genome Consortium (Landis et al., 2001) und der Firma Celera Genomics (Craig et al., 2001) hoch kompetitiv geleistet wurde, produzierte keineswegs nur erwartete Resultate. Obwohl man zum Zeitpunkt der Publikationen, die simultan in den Zeitschriften Nature und Science erschienen, noch eine erhebliche Fehlerfrequenz in Kauf nahm, war klar, dass die Daten sensationelle Schlüsse zuließen.

Eine der größten Überraschungen dieses Jahrhundertprojekts war sicherlich die Identifizierung einer unerwartet geringen Zahl von Genen, die offensichtlich ausreicht, um ein so komplexes Lebewesen wie den Menschen zu kodieren. Die Zahl der humanen Gene wird derzeit mit etwa 20.000 beziffert, wobei nach wie vor die endgültige Zahl nicht feststeht. Insbesondere ist aber die Bedeutung vieler Gene noch völlig unverstanden. Wenn wir also von der Entschlüsselung des menschlichen Genoms sprechen, so meinen wir in erster Linie die formale Beschreibung der Reihenfolge der Kodierungseinheiten, der vier Nukleobasen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin, die seit der Erstpublikation im Jahre 2001 zwischenzeitlich mehrfach korrigiert wurde. Die Zahl dieser Nukleobasen ist mit 3,2 Milliarden pro haploidem Genom bzw. 6,4 Milliarden pro diploidem Genom relativ genau bestimmt. Große Wissensdefizite bestehen allerdings noch vor allem hinsichtlich der komplexen Funktionsnetzwerke, in die verschiedene Proteine in verschiedenen Zellen und Geweben eingebunden sind.

Trotz dieser Einschränkung lassen sich anhand der aktuellen Datenbasis interessante Schlüsse ziehen, besonders dann, wenn man unterschiedliche Genome miteinander vergleicht. So werden wir ständig mehr darüber lernen, was an genetischer Information angeboren und was erworben ist. Gerade diese »natürlichen« Variationen zwischen individuellen menschlichen Genomen werden dazu beitragen, Eigenschaften zu definieren, die solche biologische Reaktionen erklärbar und vorhersehbar machen, die von der Norm abweichen.

Diese Entwicklung schreitet schnell voran. Durch das Studium einer stetig steigenden Zahl individueller Genome (Genomics) und der von diesen Genomen abgeleiteten Proteinsätze (Proteomics) wird es schließlich möglich werden, nicht nur die Bedeutung eines jedes Gens im menschlichen Genom zu identifizieren. Wir werden darüber hinaus die Kontrollelemente in ihren Funktionen verstehen lernen, die das exakte Timing, die korrekte Zell- und Organspezifität, die genau passende Proteinmenge und das erforderliche posttranslationale Modifikationsmuster sicherstellen. All dies sind Voraussetzungen, um Gesundheit zu gewährleisten, wohingegen Abweichungen die Ursachen für teils schwere Krankheiten sind.

2.1 Organisation des menschlichen Genoms

Durch die visionären Arbeiten von Friedrich Miescher in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts (Dahm, 2005) und Watson und Crick im Jahre 1953 (Watson und Crick, 1953) wissen wir, dass die gesamte Information für Lebewesen in riesigen, linearkettigen Molekülen, den Desoxyribonukleinsäuren (DNAs), gespeichert ist.

Struktur der DNA

DNA-Moleküle bestehen nur aus den Nukleobasen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin, die jeweils glykosidisch mit Desoxyriboseeinheiten verknüpft und über Phosphorsäurediester miteinander zu der DNA-Kette verbunden sind (Abb. 2.1). Jeweils zwei DNA-Ketten lagern sich in antiparalleler Anordnung – also in ihren Laufrichtungen gegenläufig – zu einer sogenannten Doppelhelix aneinander, wobei die spezifische Assoziation der beiden DNA-Stränge durch die von Watson und Crick beschriebene Komplementarität bestimmt wird. Danach interagiert immer eine Purin-Base mit einer Pyrimidin-Base, das heißt Adenin mit Thymin und Guanin mit Cytosin. Die Interaktionen, die auch als »Basenpaarungen« bezeichnet werden, werden durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.

Somit ist die genetische Information vektoriell organisiert. Sie ist in »Wörtern« angeordnet, die sich aus der Abfolge (Sequenz) der vier Buchstaben A, C, G und T ergeben, ähnlich wie uns dies von den literarischen Wörtern gut vertraut ist. Da das genetische »Alphabet« nur aus vier Buchstaben besteht, müssen die Wörter zwangsläufig sehr viel länger sein als Wörter, die aus den 26 Buchstaben unseres Alphabets gebildet werden.

Das Genom

Die Gesamtheit der DNA im Zellkern einer jeden menschlichen Zelle bezeichnen wir als »Genom«. Sie besitzt eine Gesamtlänge von etwa zwei Metern, was natürlich Konsequenzen für die Organisation dieser riesigen Moleküle im Zellkern hat. So liegt die menschliche DNA nicht in Form eines einzelnen Moleküls vor, sondern in Form von 46 Teilmolekülen, die als Chromosomen bezeichnet werden.

Bekanntlich ist der Mensch ein diploider Organismus. Bis auf die beiden Geschlechtschromosomen X und Y, den sogenannten Gonosomen, liegt jedes Chromosom in doppelter Ausfertigung vor. Hinsichtlich der Gonosomen ist der Mensch hingegen haploid, was auch für Frauen gilt, die zwar zwei X-Chromosomen pro Zelle besitzen, wovon aber eines in inaktiver Form vorliegt. Die Inaktivierung erfolgt circa am 16. Tag der Embryogenese. Welches der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird, unterliegt dem Zufall. Das bedeutet, dass in einem weiblichen Organismus beide X-Chromosomen aktiv sind, allerdings nicht in jeder einzelnen Zelle. Daher können Frauen X-chro-

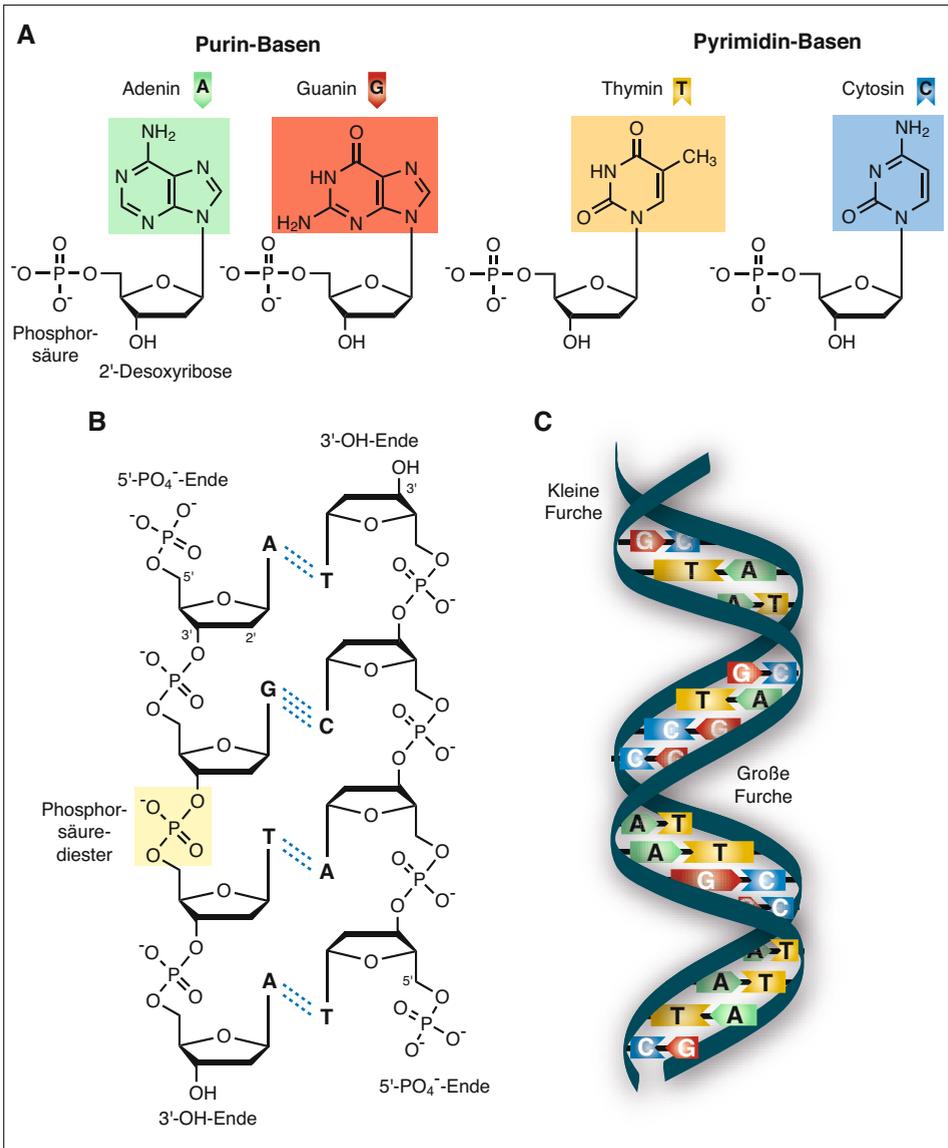


Abb. 2.1: Struktur der DNA. A. Unsere DNA besteht aus den Purin-Basen Adenin und Guanin sowie den Pyrimidin-Basen Cytosin und Thymin, die glykosidisch mit Desoxyriboseeinheiten verknüpft und über Phosphorsäurediester miteinander zu einer DNA-Kette verbunden sind (B). B. Zwei komplementäre DNA-Ketten lagern sich in antiparalleler Anordnung aneinander und bilden eine Doppelhelix aus (C), die durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Adenin (A) und Thymin (T) bzw. zwischen Guanin (G) und Cytosin (C) stabilisiert werden.

mosomale Mutationen teilweise kompensieren, Männer hingegen nicht, da sie nur ein einzelnes X-Chromosom tragen.

Alle Chromosomen zusammen repräsentieren insgesamt ca. $6,4 \times 10^9$ Basenpaare. Allerdings – und das ist eine relevante Besonderheit für das Thema dieses Buches – enthält nur ein extrem kleiner Teil von etwas mehr als 1,1 % dieser Basenpaare strukturelle und funktionelle Information und ist in Form »genetischer Wörter« organisiert, die für Proteine und Struktur-RNAs codieren. Diese ca. 60 Millionen Basenpaare werden als das »Exom« bezeichnet und definieren ca. 2×20.000 Gene.

Das Gen

Als Gen wird eine biologische Informationseinheit auf der DNA bezeichnet. Diese wird vorne und hinten durch zwei Kontrollelemente begrenzt, die die Realisierung (Transkription) der abgelegten Information kontrollieren (Abb. 2.2).

Das als Promotor bezeichnete Kontrollelement markiert den Beginn der Informationseinheit und dient als Organisationspunkt für den strukturell sehr komplexen Apparat, der die Informationseinheit in eine Messenger-RNA (mRNA) abschreibt. Die Abschrift erfolgt in vielen Fällen »streng kontrolliert«. Ein erheblicher Teil der genetischen Information wird nicht kontinuierlich in allen Zellen und bei jeder Stoffwechsellage, sondern angepasst an bestimmte Zelltypen in bestimmten Geweben zu bestimmten Zeiten abgeschrieben.

Das als Terminator bezeichnete Kontrollelement markiert das Ende eines Gens. Erreicht der Transkriptionskomplex den Terminator, zerfällt der Komplex, und die einzelnen Komponenten dissoziieren von der DNA ab.

In vielen eukaryontischen Genen wechseln sich innerhalb der Promotor/Terminator-Grenzen nicht-informative Bereiche, die wir als *Introns* bezeichnen, mehrfach mit informativen Bereichen, den sogenannten *Exons*, ab. Obwohl der Transkriptionskomplex das komplette Gen abschreibt, gelangt nur der informative Teil der Messenger-RNA ins Zytoplasma, wo an den Ribosomen die in der mRNA zwischengespeicherte Information in ein Protein umgeschrieben (translatiert) wird. Die nicht-informativen Intronbereiche werden noch im Kern von komplex aufgebauten »Spleißosomen« entfernt (gespleißt) und die informativen Exonbereiche im gleichen Prozess exakt aneinandergesfügt.

Eukaryontische Gene sind also mosaikartig organisiert. Das macht es erforderlich, dass die Exons, das heißt die durch Introns voneinander getrennten informativen Bereiche, bei der Realisierung der genetischen Information noch vor der Translation exakt aneinander gefügt werden müssen. Als Signale für diesen sehr komplexen Prozess dienen wenige Nukleotide, die sich links und rechts von den Intron/Exon-Übergängen befinden

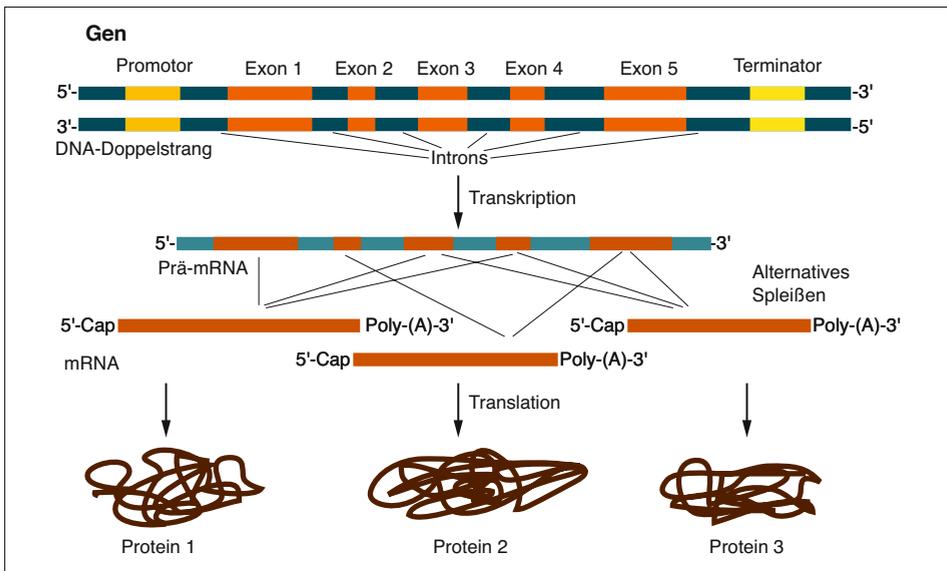


Abb. 2.2: Genstruktur. Die Gene auf der DNA werden begrenzt von den Kontrollregionen des Promotors und des Terminators. Die Information zwischen diesen Kontrollelementen wird während der Transkription von einem komplexen Transkriptionsapparat in RNA umgeschrieben. Da in diesem RNA-Molekül auch noch die nicht-informativen Introns enthalten sind, muss diese sogenannte Prä-mRNA noch im Zellkern von Spleißosomen prozessiert werden. Die fertige mRNA kann dann im Zytoplasma in Protein translatiert werden. Nicht alle Exons der Prä-mRNA müssen in der fertigen mRNA enthalten sein. Durch alternatives Spleißen können verschiedene Exons zusammengesetzt und somit von einem Gen mehrere unterschiedliche mRNAs gebildet werden. Final entstehen daraus auch unterschiedliche Proteine.

(*splice junctions*). Befinden sich innerhalb dieser Nukleotide Mutationen, werden die Grenzen von den Spleißosomen nicht mehr exakt erkannt, so dass derartige Mutationen meist sehr gravierende biologische Konsequenzen nach sich ziehen und Ursache etlicher Krankheiten sein können.

Der Genbegriff hat sich im Laufe der Jahre erheblich gewandelt. Galt ein Gen bis zum Ende der 1940er-Jahre, also noch deutlich vor der Entdeckung der DNA-Doppelhelix durch Watson und Crick im Jahre 1953, als etwas, was ein phänotypisches Merkmal bestimmt, so interpretierte man bis Ende der 1970er Jahre ein Gen als einen DNA-Abschnitt, der für eine kontinuierliche Polypeptidkette kodiert. Nachdem man jedoch erkannt hatte, dass eine zu translatierende mRNA eines eukaryontischen Mosaikgens nicht zwingend alle vorhandene Exons enthalten muss, sondern das Primärtranskript durch Überspringen von Exons auch alternativ gespleißt werden kann, definiert man ein Gen heute als ein DNA-Segment, das als eine Einheit transkribiert wird und für ein Set verwandter Proteine kodiert (Abb. 2.2).

Nicht-informative Genombereiche

Es mag erstaunen, dass fast 98 % des humanen Genoms nicht-informative Bereiche sind. Dieses Erstaunen relativiert sich, wenn man weiß, dass dieser Teil des Genoms keineswegs überflüssig ist. Zum Beispiel muss man streng genommen die oben bereits besprochenen Kontrollregionen, die Promotoren und Terminatoren, auch zu den nicht-informativen Bereichen zählen, da sie nicht in mRNA und in der Folge in Proteine umgeschrieben werden. Neben diesen Kontrollbereichen existiert eine Vielzahl weiterer Kontrollregionen in einem Genom, die höchst abgestimmt eine koordinierte und angepasste Realisierung der genetischen Information für einen Organismus sicherstellen.

Dass erhebliche Teile des Genoms in der Tat funktionell inaktiv sind, ist ebenfalls wichtig, denn ohne diese sogenannten *junk*-DNA-Bereiche hätten wir uns während der Evolution nicht in der Weise entwickeln können, wie das letztlich geschehen ist. Das Problem sind Mutationen, die immer wieder auftreten und die für die Evolution eine ganz entscheidende Rolle gespielt haben und spielen.

Für kleine, schnell replizierende Genome von Viren oder Bakterien sind Mutationen eine Chance. Sie entgehen so ständig lauerten Gefahren, beispielsweise durch unser Immunsystem, wenn sie einen menschlichen Organismus befallen. Dass im Rahmen dieser Genommodifikationen viele individuelle Organismen absterben, wird durch die schnelle und vor allem unglaublich effiziente Replikationsrate leicht kompensiert.

Für große, langsam replizierende Genome von Eukaryonten sind Mutationen hingegen eine Gefahr, da ein durch eine Mutation bedingter Funktionsverlust eben nicht durch eine hohe Replikationsrate und eine große Nachkommenschaft kompensiert werden kann. Allerdings wird diese Gefahr dadurch signifikant gemindert, dass die Genome hoch entwickelter Organismen große Bereiche enthalten, die wahrscheinlich funktionslos sind oder vielleicht als einzige Funktion die Aufgabe erfüllen, als »Trichter« für Mutationen zu fungieren.

Unter diesem Aspekt ist es nicht überraschend, dass die Genome höher entwickelter Organismen wesentlich größer sind als die Genome sich schnell teilender Organismen.

2.2 Mutationen

Mutationen, also Veränderungen in der DNA, treten beim Menschen im Schnitt bei jeder 1.000. Base auf. Das ist eine gewaltige Frequenz, denn bezogen auf 6,5 Milliarden DNA-Bausteine bedeutet dies, dass ca. 6,5 Millionen Bausteine von Mensch zu Mensch variabel sind.

Mutationen können entweder ererbt oder erworben werden, beispielsweise durch äußere Einflüsse wie Exposition mit radioaktiver Strahlung, UV-Strahlung, mutagenen Chemikalien oder nach Infektion mit bestimmten Viren. Tritt eine Mutation auf, so kann sie in den meisten Fällen sehr effektiv repariert werden. Hierzu besitzen wir in unseren Zellen ausgeklügelte Reparatursysteme. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit versagen aber auch diese Reparatursysteme, so dass dann eine Mutation das Genom einer einzelnen Zelle permanent modifiziert. Tritt eine Mutation in dem Genom einer Zelle auf, die für die Übertragung auf eine neue Generation bestimmt ist (Keimbahnzelle), so wird auch die Mutation auf die nächste Generation übertragen. Tritt sie hingegen in einer somatischen Zelle auf, ist sie meist nur dann kritisch, wenn durch die Mutation Kontrollmechanismen für die Zellproliferation gestört werden. Dann kann die Zelle zur Tumorzelle werden, die sich unkontrolliert teilt und so den Organismus tötet. Andere somatische Mutationen bleiben meist unauffällig, da die mutierte Zelle von einer Viel-

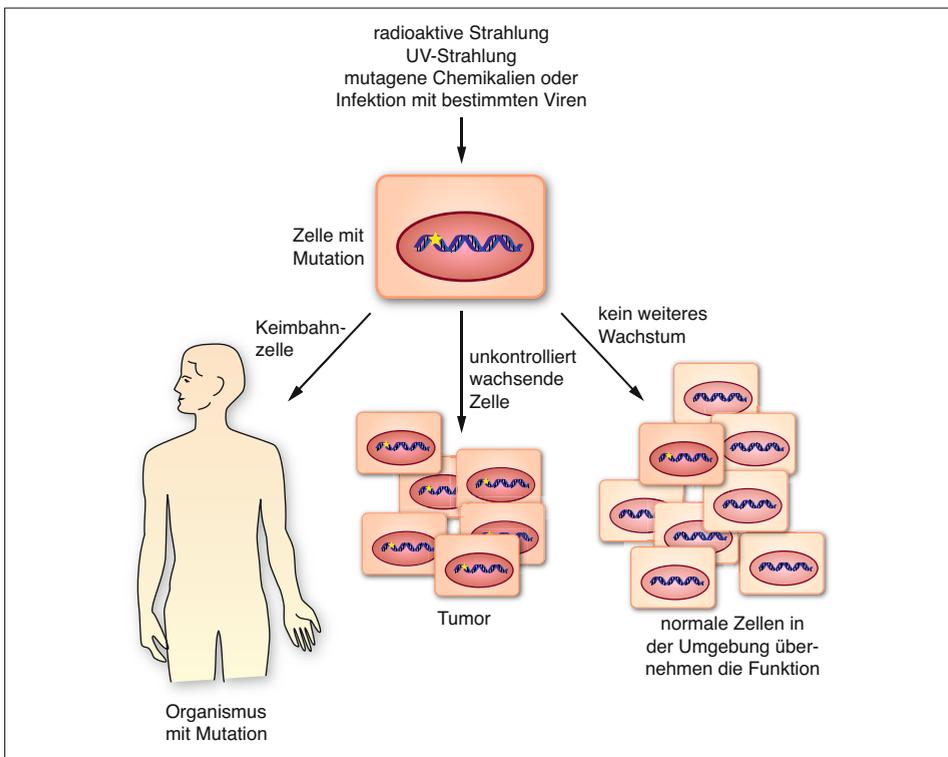


Abb. 2.3: Auswirkungen von Mutationen. Mutationen können je nach Zelle, in der sie auftreten, unterschiedliche Auswirkungen haben. Betrifft die Mutation eine Keimbahnzelle, resultiert ein kompletter Organismus mit Mutationen. Ist hingegen eine Körperzelle mutiert, hängt es von der Art der Mutation ab, ob sie phänotypische Auswirkungen hat: Nur wenn die Zelle dadurch ungehemmt wachsen kann und ein Tumor entsteht, wird die Mutation bemerkt, ansonsten übernehmen die benachbarten, unveränderten Zellen die Funktion.

zahl nicht mutierter Zellen umgeben ist, die die physiologischen Funktionen, die in der mutierten Zelle verloren gegangen sind, für den Organismus sicherstellen (Abb. 2.3).

Mutationstypen

Folgende Mutationen müssen unterschieden werden (Abb. 2.4, 2.5):

- Chromosomenzahl-Anomalien (Aneuploidien),
- Chromosomenteil-Amplifikationen, -Deletionen (Mikroaneuploidien) oder -Translokationen und
- Punktmutationen/Genmutationen.

Auf Basis dieser Mutationstypen kann man fünf Arten genetischer Erkrankungen definieren:

- Chromosomal bedingte Störungen (Aneuploidien) spielen am Anfang des menschlichen Lebens eine entscheidende Rolle. 10–15 % aller Schwangerschaften enden durch Spontanabort. In etwa der Hälfte der Fälle eines derartigen Spontanabortes ist die Ursache eine Chromosomenanomalie, denn nur wenige dieser Störungen sind mit dem Leben vereinbar. Kommt es zur Lebendgeburt, so verursachen Chro-

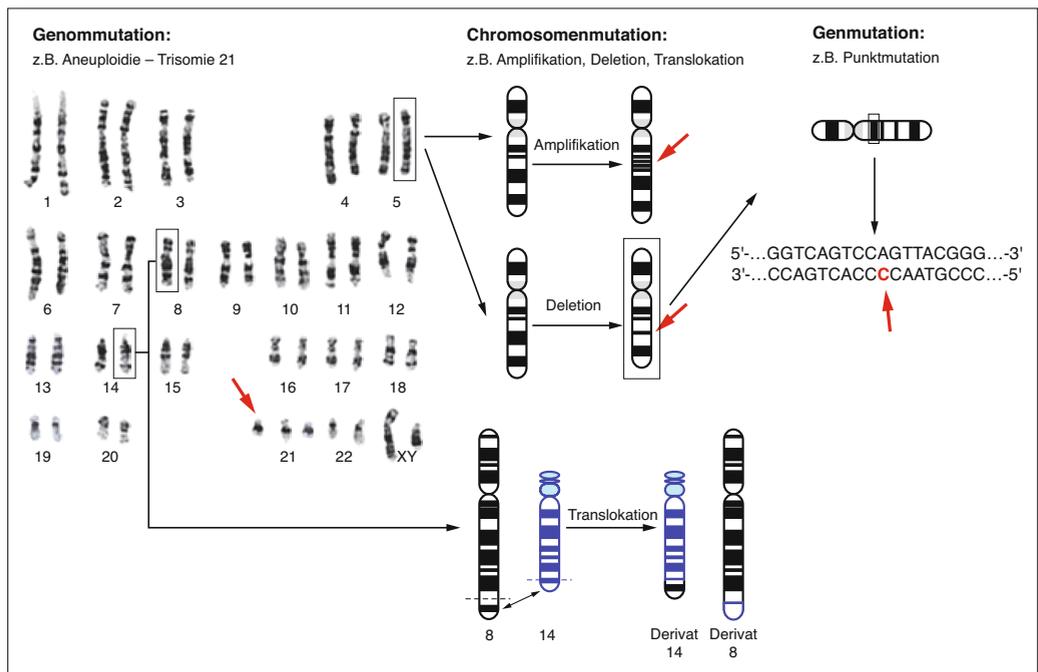


Abb. 2.4: Mutationstypen. Die verschiedenen Mutationstypen, die im Genom auftreten können. Weitere Erläuterungen im Text.

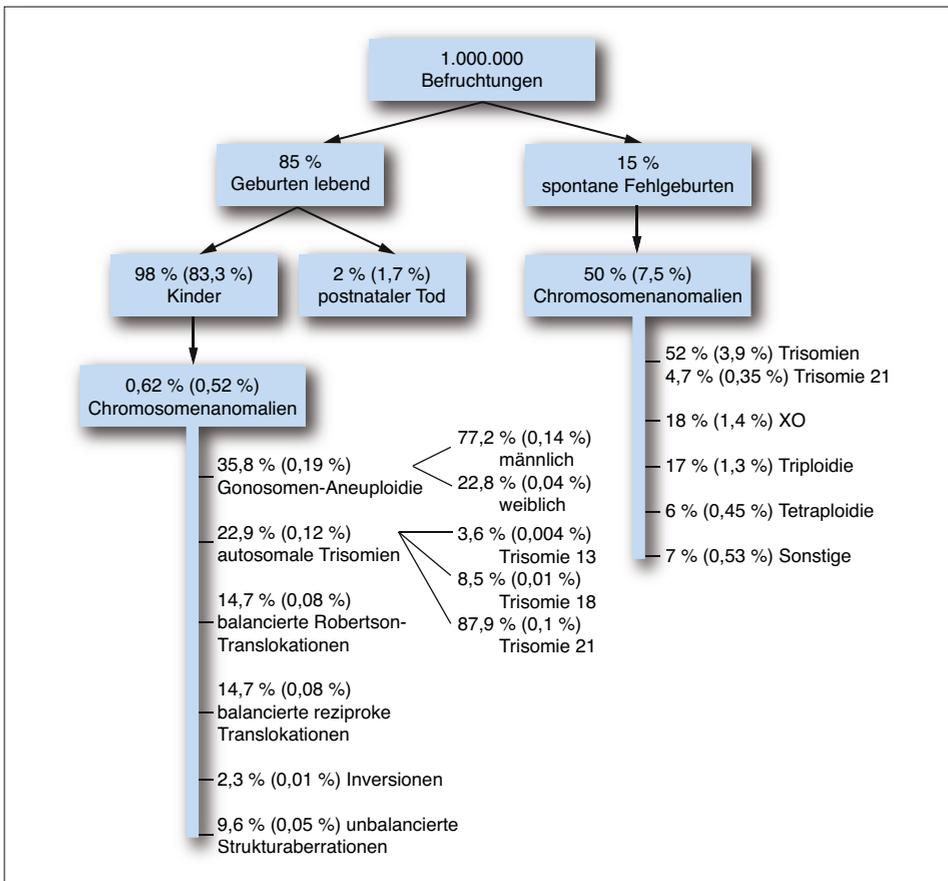


Abb. 2.5: Chromosomenanomalien pro 10⁶ Befruchtungen beim Menschen. 83 % der Befruchtungen führen zu überlebensfähigen Kindern, von denen 0,6 % Chromosomenanomalien aufweisen. Insgesamt ist die Zahl der Chromosomenanomalien bei 10⁶ Befruchtungen ca. 8 %. 50 % aller Fehlgeburten werden durch Chromosomenanomalien verursacht; Monosomien führen meist zum Tod.

mosomenanomalien in aller Regel schwere Krankheitsbilder. Weitläufig bekannt und auch für den Laien sofort erkennbar ist die Trisomie 21, die statistisch einmal pro 650 Lebendgeburten vorkommt. Weniger bekannt ist das Klinefelter-Syndrom (YXX), das ähnlich häufig wie die Trisomie 21 ist. Seltener hingegen ist das Turner-Syndrom (X) (1 pro 2.500 weibliche Geburten).

Tab. 2.1: Bekannte Trisomien beim Menschen

	Trisomie 13	Trisomie 18	Trisomie 21
Häufigkeit	1 : 8.000	1 : 5.000	1 : 650
Mittlere Lebenserwartung	1 Monat	2 Monate	15 Jahre
Defekte	Missbildungen des Schädels, des Herzens, der Nieren	Missbildungen des Schädels, Herzfehler	u. a. charakteristische Deformation des Kopfes, oft Herzfehler
Karyotyp	XX + 13 XY + 13	47, XX + 18 46, XY + 18	47, XX + 21 47, XY + 21

Tab. 2.2: Anomalien der Geschlechtschromosomen beim Menschen

Karyotyp	Klinische Bezeichnung	Häufigkeit pro 10.000	Symptome
45, X0	Ullrich-Turner-Syndrom	Ca. 10	Kleinwuchs, unterentwickelte Ovarien, Unfruchtbarkeit
47, XXX	–	5–10	Meist unauffällig
47, XXY	Klinefelter-Syndrom	10–30	Unterentwicklung der Geschlechtsmerkmale
48, XXXY	Klinefelter-Syndrom	Sehr selten	Fehlende Spermiogenese, Unfruchtbarkeit
47, XYY		Ca. 20	Hochwuchs, sonst meist klinisch unauffällig

- Sehr kleine, im Lichtmikroskop kaum noch erfassbare Chromosomenanomalien (Mikroaneuploidien) lassen sich mit Hilfe sogenannter Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierungen (FISH) und anderer Techniken identifizieren (Werner et al., 1997). Bei Mikroaneuploidien sind immer mehrere Gene betroffen, indem diese entweder deletiert oder (seltener) amplifiziert sind. Fast immer führen diese Läsionen zur geistigen Behinderung. Beispiele für entsprechende Krankheiten sind das Prader-Willi-Syndrom oder das Angelman-Syndrom, die durch Mikrodeletionen auf einem der beiden Chromosomen 15 verursacht werden. Erstaunlicherweise ist beim Prader-Willi-Syndrom immer das väterliche und beim Angelman-Syndrom immer das mütterliche Chromosom von der Mutation betroffen, was zeigt, dass selbst homologe Chromosomen durchaus funktionell unterschiedlich sein können.
- Monogenetische Krankheiten werden durch Mutationen auf einem einzelnen Gen verursacht. Die Liste ist lang. Einige dieser Krankheiten sind in der Tabelle 2.3 zusammengefasst.

Tab. 2.3: Bekannte monogenetische Erkrankungen beim Menschen

Autosomal rezessive Erbkrankheiten	Autosomal dominante Erbkrankheiten	X-chromosomal rezessive Erbkrankheiten	X-chromosomal dominante Erbkrankheiten
Cystische Fibrose (Mukoviszidose, CF)	Brachydaktylie	Rot-Grün-Farbsinnstörungen	Vitamin D resistente Rachitis
Phenylketonurie (PK)	Achondroplasie	Bluterkrankheit (Hämophilie A und B)	
Albinismus	Apert-Syndrom	Muskeldystrophie Typ Duchenne, Typ Becker	
Mukopolysaccharidosen (MPS)	Neurofibromatose (Recklinghausen)	Mukopolysaccharidose Typ II	
Galaktosämie	Marfan-Syndrom	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel)	
Taubstummheit	Osteogenesis imperfecta Typ I		
Xeroderma pigmentosum	Chorea Huntington		
Sichelzellanämie	Myotone Dystrophie		

- Zu den multifaktoriellen Erkrankungen gehören die großen Volkskrankheiten, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Krebs, Schizophrenie und Alzheimer, aber auch Fehlbildungen wie angeborene Herzfehler oder Allergien.
- Mitochondriale Erkrankungen werden durch Mutationen im Erbgut der Mitochondrien verursacht. Da das menschliche mitochondriale Genom relativ klein ist, sind derartige Krankheiten selten. Beispielsweise führt die Lebersche hereditäre Opticus-Neuropathie (LHON) im frühen Erwachsenenalter zu Störungen des Sehnervs und in der Folge zur Erblindung (Wallace et al., 1988). Sehr häufig verursachen Mutationen in speziellen mitochondrialen Transfer-RNA-Genen die Krankheit. So liegt bei ca. 80 % der Patienten mit Myklonusepilepsie mit RRF (MERRF) eine heteroplasmische A > G tRNA^{Lys}-Punktmutation an Position 8344 der mtDNA vor (Wallace et al., 1988b). Da nicht alle Mitochondrien die Mutation tragen müssen (Heteroplasmie), ist die Anlage nur schwer diagnostizierbar.

Die meisten der drei letztgenannten Erkrankungen werden durch so genannte Punktmutationen verursacht. Dabei kommt sehr häufig nicht nur eine Punktmutation infrage, um beispielsweise eine Krankheit auszulösen. Die Cystische Fibrose beispielsweise kann durch mehr als 1.000 unterschiedliche Punktmutationen verursacht werden.

Für die β -Thalassämie sind mehr als 200 Mutationen beschrieben. Dagegen wird die Faktor-V-Leiden-Krankheit von einer einzelnen Mutation verursacht, bei der an Position 506 im Gerinnungsfaktor V ein Arginin zu einem Lysin mutiert ist (R506K). Für die Hämochromatose sind zwei Mutationen (H63D und C282Y) beschrieben, und die Sichelzellanämie wird durch die Mutation E6V verursacht.

Punktmutationen vs. Single Nucleotide Polymorphisms: eine »quantitative« Differenzierung

Man könnte es als Semantik abtun, und dennoch ist die Unterscheidung zwischen den Ausdrücken »Punktmutation« und »*single nucleotide polymorphism*« (SNP) für den Kundigen informativ. Zwar handelt es sich in beiden Fällen um Mutationen an einer einzelnen Basenposition, jedoch ist der Unterschied ein quantitativer: Mutationen in einer einzelnen Base werden dann als »Punktmutationen« bezeichnet, wenn sie in einer bestimmten Population mit einer Frequenz $< 1\%$ vorkommen. Man bezeichnet diese Mutationen hingegen als *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), wenn sie innerhalb einer Population mit einer Frequenz von $> 1\%$ auftreten.

Somit ist ein Basenaustausch in der einen Population »nur« eine Punktmutation, wohingegen er in der anderen Population als SNP zu klassifizieren ist, da er hier sehr viel weiter verbreitet ist und dieser Mutation eine wesentlich höhere Relevanz für die Gesundheit der Bevölkerung zukommt. Anders ausgedrückt: SNPs gelten als populationsgenetisch relevante Punktmutationen, denen folglich auch eine stetig steigende diagnostische Bedeutung zukommen wird.

Tab. 2.4: Ethnische Variationen in CYP-Enzymen (Abernethy und Flockhart, 2000)

Enzym	CYP2D6 [%]			CYP2C19 [%]		CYP2C9 [%]	
	fehlt	vorhanden	ultrarapid	fehlt	vorhanden	fehlt	vorhanden
Afrikaner/Afro-amerikaner	8	92	?	4–7	93–96	0,003	>99
Asiaten	1	98	1	12–22	78–88	0,08	>99
Kaukasier	7	92	1	3	97	0,36	>99

Derartig subtile Mutationen lassen sich auf Genomebene nicht mehr strukturell durch Chromosomenanalyse detektieren. Um sie nachzuweisen, setzt man heute moderne molekulargenetische Methoden ein.