

# Wenn die Aufklärung des persönlichen Genoms Wirklichkeit wird: Eine Einführung für die nächste Generation

*Peter Propping*<sup>1</sup>

## 1 Der lange Weg der Genetik

Was für eine Geschichte! Die moderne Genetik begann 1865 mit einem wissenschaftlichen Paukenschlag des Augustinermönchs Gregor Mendel, der zunächst allerdings ungehört verhallte. Erst 35 Jahre später wurde die Bedeutung der Entdeckung verstanden. Auf der Basis der wiederentdeckten Mendel-Gesetze entwickelte sich die Genetik im frühen 20. Jahrhundert zügig weiter. 1933 begann in Deutschland die dunkle Zeit des Faches. Die Vertreter der pseudowissenschaftlichen Rassenhygiene wurden politisch gestärkt. Sie wurden mitschuldig an der Gesetzgebung zur Zwangssterilisation und an der Tötung von Mit-

---

<sup>1</sup> Dem vorliegenden Text ging ein Symposium im November 2011 im Odysseum Köln voraus: „Wenn die Sequenzierung des persönlichen Erbguts für jeden erschwinglich wird – Medizin im Zeitalter der Genomik“. Das Symposium wurde von der SK-Stiftung CSC – Cologne Science Center, der Fritz Thyssen Stiftung und dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn veranstaltet. Teilnehmer des Symposiums waren: Prof. Dr. Thomas Cremer/Inst. f. Anthropologie und Humangenetik der LMU München, Prof. Dr. Jürgen Fritze/Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Dr. Martina Kreiß-Nachtsheim/Inst. f. Humangenetik der Univ. Bonn, Dr. Michael Lutz/LifeCodexx AG Konstanz, Prof. Dr. Markus M. Nöthen/Inst. f. Humangenetik der Univ. Bonn, Prof. Dr. Peter Propping/Inst. f. Humangenetik der Univ. Bonn, Prof. Dr. Marcella Rietschel/Zentralinst. f. Seelische Gesundheit Mannheim, Prof. Dr. Dr. Manfred Scharl/Inst. f. Physiolog. Chemie II der Univ. Würzburg, Prof. Dr. Rita Schmutzler/Klinik f. Gynäkologie und Geburtshilfe der Univ. zu Köln, Prof. Dr. Peter Schneider/Inst. f. Rechtsmedizin der Univ. zu Köln, Volker Stollorz/Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung, Dr. Bernd Timmermann/MPI für Molekulare Genetik Berlin, Prof. Dr. Thomas Wienker/MPI für Molekulare Genetik Berlin.

menschen, die als „minderwertig“ angesehen wurden. Nach dem Zweiten Weltkrieg entwickelte sich die Genetik im Ausland, in Deutschland allerdings sehr verzögert, mit ständig zunehmender Geschwindigkeit zu einer führenden biologischen Disziplin.

Bis weit in das 19. Jahrhundert hinein hatte man keine Vorstellungen über die Grundlagen der Vererbung. Es war Gregor Mendel, der 1865 seine Entdeckungen zu den Gesetzmäßigkeiten der Vererbung, die als „Mendelsche Gesetze“ heute zur Allgemeinbildung gehören, veröffentlichte. Mendel arbeitete im Kloster Brünn in Böhmen, das damals zur Habsburger-Monarchie gehörte. Ist es nicht erstaunlich, dass Mendel seine epochalen Arbeiten nicht in der Hauptstadt der Donaumonarchie, sondern in einem Provinzstädtchen durchführte?

Kaiser Joseph II. hatte schon vor der Französischen Revolution viele Klöster aufgelöst, insbesondere solche, in denen die Mönche nur kontemplativ lebten. Das Vermögen der Klöster wurde eingezogen. Es blieben nur die Klöster bestehen, die sich sozialen oder kulturellen Aufgaben zuwandten. Die Mönche des Augustiner-Klosters hatten schon frühzeitig die wissenschaftliche Forschung zu ihrer Aufgabe gemacht, sodass in Brünn geradezu ein geistiges Zentrum entstand. Dazu kommt, dass die Stadt im 19. Jahrhundert durch die aufstrebende Wollindustrie auch große wirtschaftliche Bedeutung erhielt.

Mendel wollte verstehen, wie die verschiedenen Merkmale von Pflanzen zustande kommen. Er zog für seine Untersuchungen die Form und Farbe von Erbsen heran. Diese Merkmale waren klug gewählt. Es handelt sich dabei um alternative Ausprägungen, denn es gibt keine Übergänge. Mendel kreuzte gezielt tausende von Erbsen, indem er sie künstlich bestäubte. Als ungeduldiger Wissenschaftler hatte er sogar ein beheizbares Treibhaus bauen lassen, um pro Jahr mehr als eine Erbsengeneration untersuchen zu können. Mendel hatte erkannt, dass sich Form und Farbe der Erbsen nur erklären lassen, wenn man annimmt, dass diesen Ausprägungen verschiedene „erbliche Faktoren“ zugrunde liegen. Wir nennen diese Faktoren heute „Gene“.

Mendels Arbeiten wurden in den darauffolgenden Jahrzehnten zwar gelegentlich zitiert, fanden aber zunächst keinen Eingang in das wissenschaftliche Gedächtnis. Er war mit seinen Entdeckungen seiner Zeit weit voraus. Die Botaniker des 19. Jahrhunderts experimentierten noch nicht mit Pflanzen, sondern

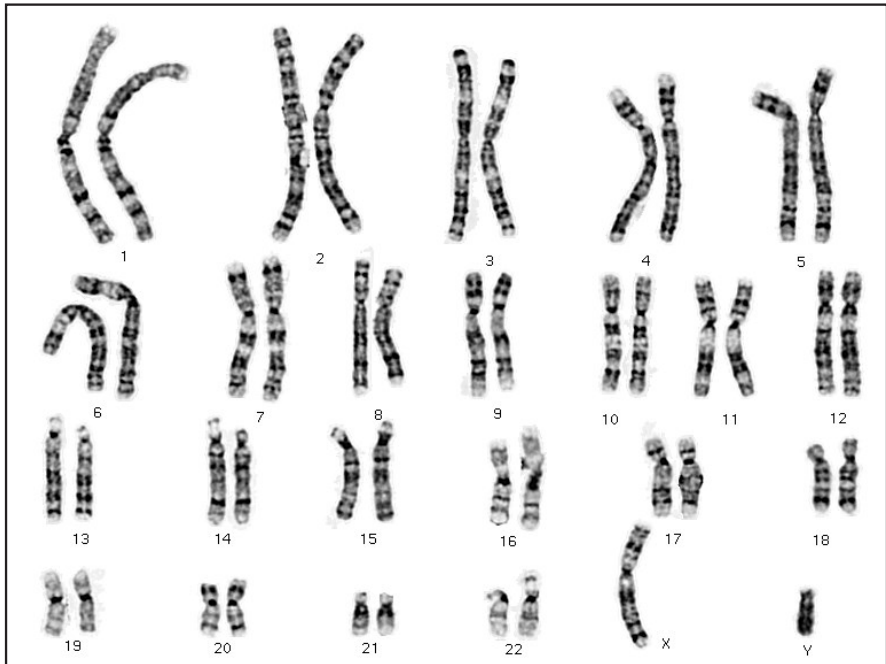
beschrieben sie nur. Man nahm Mendel seine Ergebnisse zum Teil nicht einmal ab. Er wandte sich daraufhin enttäuscht anderen Themen zu. Den Erfolg seiner Entdeckung erlebte er nicht mehr. Erst im Jahre 1900 wurde die Bedeutung der Mendelschen Gesetze unabhängig voneinander durch drei Botaniker erkannt. Man spricht auch von der Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze. Damit beginnt das Zeitalter der modernen Genetik.

Ein zweiter Begründer der Genetik muss ebenfalls erwähnt werden. Der englische Privatgelehrte Francis Galton, ein Vetter des Evolutionsforschers Charles Darwin, veröffentlichte 1865, also im gleichen Jahr wie Gregor Mendel, die Ergebnisse einer Studie, die in den Folgejahren große Aufmerksamkeit erhielten. Er hatte die Herkunft berühmter Männer untersucht und festgestellt, dass sie überzufällig miteinander verwandt waren. Daraus schloss er, dass Begabung ganz wesentlich erblich bedingt sein muss. Das entscheidende Motiv Galtons für seine Beschäftigung mit der Vererbung war, die biologische Beschaffenheit der Menschen zu verbessern. Dazu prägte er den Begriff der „Eugenik“. Galtons Ideen fielen in den folgenden Jahrzehnten auf fruchtbaren Boden und wurden zum Ausgangspunkt für die wissenschaftliche Scheinbegründung von sozialer Ungleichheit und Rassismus.

1944 konnte der kanadische Bakteriologe Oswald Avery zeigen, dass die Nukleinsäuren im Zellkern Träger der genetischen Information sind, nicht die Proteine. Dies war eine entscheidende Voraussetzung für die nächsten Schritte der Erkenntnis. 1953 stellten dann James Watson und Francis Crick das gültige Modell der universellen Erbsubstanz Desoxyribonukleinsäure (DNA) vor. Zwei DNA-Stränge stehen einander als Doppelhelix gegenüber. Dabei bedingt die Abfolge der Nukleotid-Bausteine Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) und Cytosin (C) des einen Stranges die Abfolge des gegenüberliegenden Stranges (komplementäre Sequenzen). Das molekulargenetische Zeitalter hatte begonnen.

Eine zunächst unabhängige Forschungsrichtung darf hier nicht vergessen werden [1]. Seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts untersuchten Zellforscher mit dem Mikroskop immer feiner den Zellkern. Sie entdeckten darin Fäden, die wie Seile kreuz und quer durcheinander zu liegen schienen und die wir heute Chromosomen nennen. Mit der Entdeckung von Joe Hin Tjio und Albert Levan in Schweden, dass der Mensch 46 Chromosomen besitzt (1956), konnten

die Theorien der chromosomalen und der formalgenetischen Vererbung zusammengeführt werden. Abbildung 1 zeigt eine moderne Darstellung der menschlichen Chromosomen in Form eines „Karyogramms“.



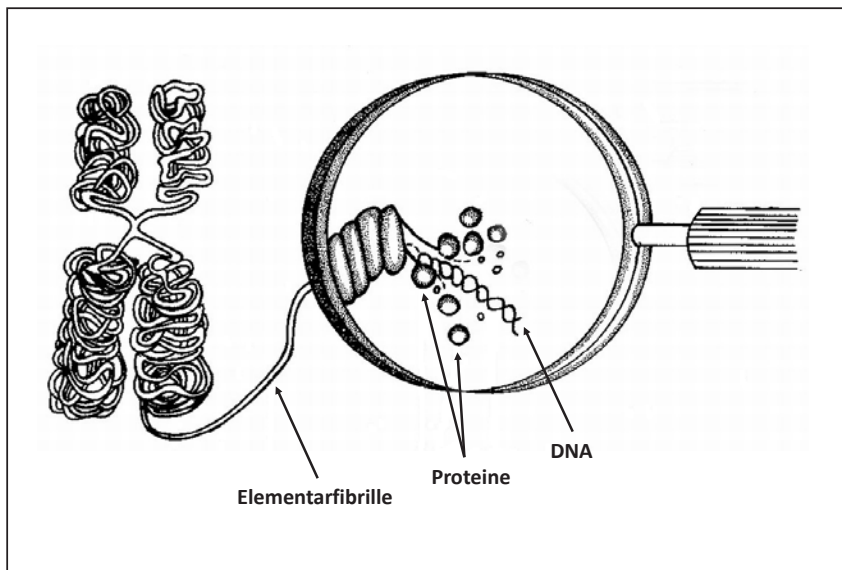
**Abb. 1:** Normale Chromosomen (Karyogramm) eines Mannes (diploider Chromosomensatz). Die DNA ist durch Proteine eng, aber regelmäßig zusammengepackt und bildet so die Chromosomen. Regionen dichter Packung wechseln sich mit Regionen weniger dichter Packung ab, die mit Chromosomenfarbstoffen dann unterschiedlich stark angefärbt werden und den Chromosomen ein typisches Bandenmuster geben.

Im Unterschied zu Gregor Mendel, der den Durchbruch seiner Entdeckung nicht erlebt hat, konnte James Watson über mehr als 60 Jahre die gesamte Entwicklung der modernen Genetik miterleben. Sein Genom wurde sogar als eines der ersten menschlichen Genome komplett sequenziert.

## 2 Grundlagen

### 2.1 In aller Kürze: das genetische Material DNA

Wie verhalten sich DNA und Chromosomen zueinander? Die DNA ist päckchen-artig in den Chromosomen verpackt. Abbildung 2 illustriert die sehr vereinfachte Vorstellung.



**Abb. 2:** Größenverhältnisse zwischen einem Chromosom (Vergrößerung durch das Mikroskop 1:1.000) und der DNA (aus [2]).

Die menschlichen Chromosomen werden üblicherweise untersucht, indem man aus den weißen Blutkörperchen eine Zellkultur anlegt. Sie werden im Karyogramm nach Größe und Bandenmuster paarweise geordnet. Da wir die genetische Information jeweils zur Hälfte von Mutter und von Vater erhalten haben, liegen die Chromosomen in jeder Zelle paarweise vor (doppelter Chromosomensatz, Diploidie). Einen einfachen Chromosomensatz nennt man haploid. Die beiden Chromosomen eines Paares werden als homologe Chromosomen be-

zeichnet. Sie sind in Größe und Bandenmuster gleich, unterscheiden sich aber auf DNA-Ebene an einzelnen Stellen in der Basenabfolge aufgrund der Unterschiede zwischen den Eltern.

Die Keimzellen sind haploid, enthalten also 23 Chromosomen, wobei es dem Zufall überlassen ist, ob das eine oder das andere Chromosom eines Paares in eine Keimzelle gelangt. Sollte es bei der Bildung der Keimzellen (Eizelle der Mutter, Samenzelle des Vaters) zu einer neuen Mutation gekommen sein, dann enthalten alle Zellen des Embryos, der durch Befruchtung der Eizelle durch eine Samenzelle hervorgegangen ist, diese Neumutation. Im Gegensatz zu Mutationen, die in den Körperzellen entstehen und nicht an die Nachkommen weitergegeben werden („somatische“ Mutationen) bezeichnet man diese erbfesten Veränderungen als Keimbahnmutationen.

Für die molekulargenetische Analyse wird die DNA in der Regel aus weißen Blutkörperchen oder auch aus einer Speichelprobe gewonnen. Die genetische Information, also das „Genom“, ist in allen Körperzellen eines Menschen gleich. Herkömmlicherweise wird ein Abschnitt der DNA, der in ein Genprodukt (Protein) umgesetzt wird, als ein „Gen“ bezeichnet. Dabei legt die Sequenz der Nukleotide die Aminosäuresequenz der Genprodukte fest. Nur 1,5-2 % der genetischen Information wird in Genprodukte umgesetzt (Tab. 1). Dieser Teil des Genoms wird als „Exom“ bezeichnet. Über die Funktion des großen restlichen Teils der DNA weiß man bisher nicht viel. Sicher kommt diesem DNA-Anteil eine regulatorische Funktion bei der Bildung der Genprodukte zu.

▪ Das haploide Genom besteht aus $3,17 \times 10^9$ Nukleotiden.
▪ Gene machen 1,5-2 % des Genoms aus.
▪ Die Gesamtzahl der Gene beträgt ca. 25.000.
▪ Bisher ist die Funktion von < 50 % der Gene bekannt.
▪ > 50 % des Genoms bestehen aus repetitiven Sequenzen.

**Tab. 1:** Einige Zahlenangaben zum menschlichen Genom.

Die Stelle im Genom, an der ein bestimmtes Gen bzw. eine bestimmte Nukleotidsequenz lokalisiert ist, nennt man Genort (locus). Die spezifische Nukleo-

tidsequenz an dieser Stelle wird Allel genannt. Allele können in der Bevölkerung selten oder häufig auftreten (Allel-Frequenzen).

## **2.2 Die Sequenzierung von 3 Milliarden DNA-Bausteinen – eine technologische Revolution**

Seit 1990 wurde die Sequenz der Nukleotide des menschlichen Genoms in einer internationalen Kooperation bestimmt (Humangenom-Projekt). Dadurch sollten auch alle Gene identifiziert werden. Um das hochgesteckte Ziel zu erreichen, mussten neue Methoden entwickelt werden. Im Prinzip wurde folgendermaßen vorgegangen: Die gesamte DNA wurde zunächst enzymatisch in viele kleine „Schnipsel“ zerschnitten, wobei sich die Sequenzen einzelner Schnipsel überschneiden. Diese kurzen DNA-Abschnitte konnten dann sequenziert werden. Jetzt kam eine gewaltige Herausforderung auf die Bioinformatik zu: Die einander überlappenden Schnipsel wurden anhand der Einmaligkeit ihrer an den Enden überlappenden Sequenzabschnitte, die für beide „Schnipsel“ identisch sind, zusammengefügt. 2003 wurde die Gesamtsequenz des menschlichen Genoms als komplett entschlüsselt angesehen. Dieses wurde zum Bezugspunkt für viele folgende Sequenzierungen. Es wird daher „Referenz-Genom“ genannt. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms kostete nicht weniger als 3 Milliarden US-Dollar.

Im Prinzip ist jeder Nukleotidbaustein variabel. Im Laufe der Evolution wurde jede denkbare Mutation irgendwann sicher auch verwirklicht. In Abhängigkeit von der funktionellen Bedeutung des betreffenden DNA-Abschnitts hatte die Mutation auch phänotypische Konsequenzen. Im Anschluss an das Humangenom-Projekt wurden Familienuntersuchungen zur genetischen Variabilität durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass aber jeder 1.000. Nukleotidbaustein eine Variante mit einer Mindesthäufigkeit in der Bevölkerung darstellt. Ein Mensch trägt in seinem diploiden Genom also etwa 6 Millionen häufige Varianten. Die meisten Varianten beruhen auf einem einzelnen Nukleotid-Austausch. Diese werden als „single nucleotide polymorphisms (SNPs)“ bezeichnet. Nach heutigem Wissensstand haben die meisten aber keine funktio-

nellen Auswirkungen. Für die Kartierung von Genen haben SNPs große Bedeutung erlangt. Es gibt natürlich auch andere Mutationstypen im menschlichen Genom, die aber sehr viel seltener sind.

Heute stehen für die Sequenzierung weitgehend automatisierte Sequenzierungsmaschinen zur Verfügung. Für die komplette Analyse eines individuellen Genoms werden kaum mehr als 24 Stunden benötigt und die Kosten belaufen sich auf wenige tausend Euro. In wenigen Jahren wird es sich um eine Alltagsroutine handeln.

### **2.3 Wie die DNA-Information umgesetzt wird – vom Genotyp zum Phänotyp**

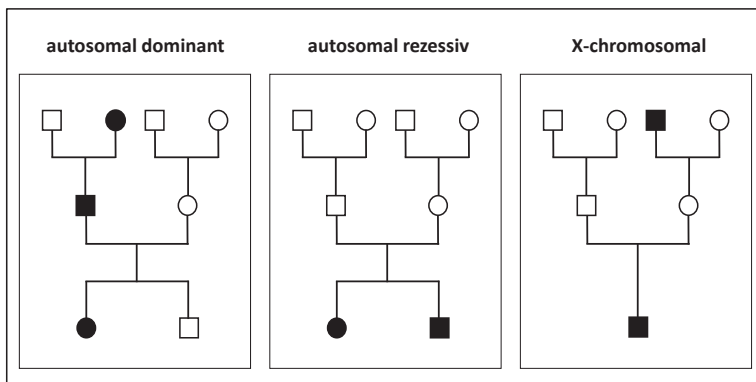
Die Kombination der Varianten (Allele) an den beiden homologen Genorten einer Person bezeichnet man als Genotyp. Die äußerlich sichtbare oder messbare Auswirkung der genetischen Variabilität wird Phänotyp genannt. Man kann allgemein sagen, dass es die konstanten Unterschiede, nicht die Übereinstimmungen unter den Mitgliedern einer Familie, insbesondere auch unter Geschwistern, sind, die an die genetische Bedingtheit der Unterschiede denken lassen müssen.

Es hängt von den funktionellen Auswirkungen auf das Genprodukt ab, welche Konsequenzen eine Keimbahn-Mutation für den Träger hat. Wenn bereits eine Mutation auf einem der beiden homologen Chromosomen zu einer deutlichen phänotypischen Auswirkung führt (Mischerbigkeit, Heterozygotie), dann bezeichnet man sie als dominant erblich. Treten phänotypische Auswirkungen erst dann auf, wenn an jedem der beiden homologen Genorte die gleiche funktionell relevante Mutation vorhanden ist (Reinerbigkeit, Homozygotie), dann spricht man von einem rezessiven Erbgang. Der rezessive Erbgang beruht darauf, dass das Genprodukt eine schwere Funktionsbeeinträchtigung, das heißt einen „Defekt“ aufweist. Heterozygote Träger einer rezessiv erblichen Mutation sind dagegen phänotypisch unauffällig, weil eine Normalkopie des Gens für die Funktion ausreicht. Bei rezessiv erblichen Krankheiten sind meist viele verschiedene Mutationen bekannt. Wenn an den homologen Genorten der beiden



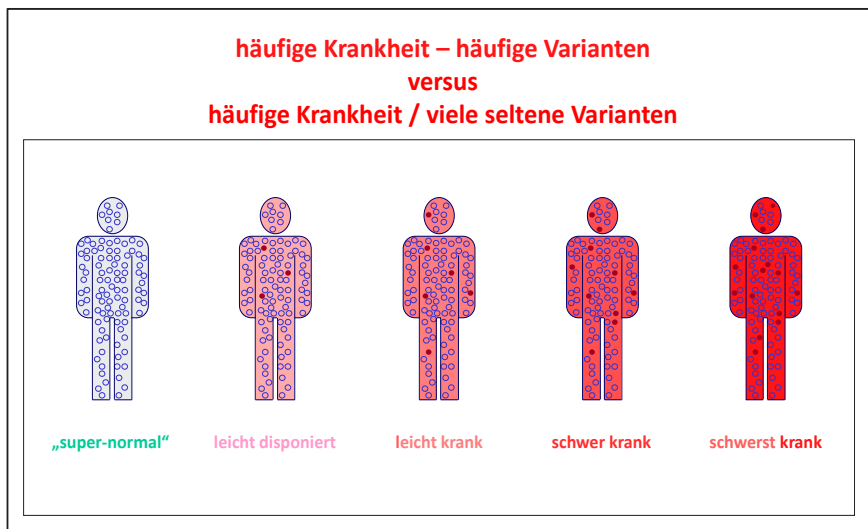
Chromosomen zwei verschiedene rezessiv erbliche Mutationen vorliegen, dann wird dies als zusammengesetzte Heterozygotie bezeichnet. Die funktionellen Auswirkungen sind die gleichen wie bei der Homozygotie. Die Eltern eines Kindes, das von einer rezessiv erblichen Krankheit betroffen ist, sind gesund. Sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Erbgang handelt es sich um monogene Vererbung (d. h. die Ausprägung des Merkmals ist von nur einem Gen bestimmt).

Monogene Erbgänge (Abb. 3) haben sich als „Experimente der Natur“ als ein wichtiges Instrument zur Aufklärung der Störung einer Proteinfunktion erwiesen. Vielfach wurde ein Protein überhaupt erst durch die Aufklärung der Ursache einer monogen erblichen Krankheit entdeckt. Es sind gegenwärtig (Mitte 2013) 8.000 verschiedene monogen erbliche Merkmale, meist Krankheiten, bekannt, von denen bisher etwa 4.000 genetisch aufgeklärt sind. Für den Alltag ist auch der Experte auf Datenbanken angewiesen, z. B. OMIM [3]. Die Aufklärung der genetischen Grundlage einer offenbar monogen erblichen Krankheit erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen dem ärztlichen Spezialisten, der den Patienten untersucht, und dem genetischen Labor.



**Abb. 3:** Die „einfachen“ (monogenen) Erbgänge. Quadrate bezeichnen eine männliche, Kreise eine weibliche Person. Phänotypisch abweichende Personen sind schwarz gezeichnet. Beim autosomal dominanten Erbgang wird das Merkmal vertikal übertragen, beim autosomal rezessiven Erbgang sind nur Geschwister betroffen („horizontal“). Beim X-chromosomalen Erbgang ist die Frau zwischen betroffenem Großvater und Enkel eine gesunde Überträgerin (Konduktorin).

Die meisten „normalen“ Merkmale werden nicht monogen, sondern polygen vererbt, z. B. Körpergröße, Intelligenzquotient (IQ), Blutdruck, Hirnstromkurve. Dies bedeutet, dass eine große Zahl von Genvarianten zur Ausprägung des Phänotyps beiträgt. Dabei wird jede einzelne Variante durchaus mit unterschiedlichem Gewicht zum Phänotyp beitragen. Außerdem spielen äußere, also nicht-genetische Faktoren eine Rolle, z. B. Ernährung, chronische Infektionen, Stress. Polygenie bezieht sich ausschließlich auf die genetische Beeinflussung, d. h. die Summe der relevanten genetischen Faktoren. Multifaktorielle Vererbung umfasst Polygenie und nichtgenetische Faktoren, einschließlich einer eventuellen Wechselwirkung zwischen Genotypen und Umwelteinflüssen. Die Identifikation der verantwortlichen Gene bzw. Genvarianten ist außerordentlich aufwendig, weil man sehr große Untersuchungskollektive benötigt.



**Abb. 4:** Vorstellung zum Gen-Dosis-Effekt bei multifaktoriellen Krankheiten: Jeder Punkt in den Männchen soll ein Gen darstellen, rot gefärbte Punkte repräsentieren Allele, die die Disposition zu der multifaktoriell erblichen Krankheit erhöhen, z. B. zu hohem Blutdruck. Der Grad der Rotfärbung der Männchen repräsentiert die Stärke der Disposition, z. B. die Höhe des Blutdrucks. Die disponierenden Allele können in der Bevölkerung häufig oder selten vorkommen.

Chancen und Risiken der modernen Biotechnologie

Schmid, M.; Erber-Schropp, J.M. (Hrsg.)

2014, X, 141 S. 20 Abb., 11 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-658-04235-6