

Genetische Variabilität in Populationen: Prädiktiver Indikator und Klassifikationsinstrument für die Pharmakogenomik?

Stefan Böhringer, Jörg T. Epplen

Molekulare Humangenetik,
Ruhr-Universität, Bochum

Zusammenfassung

Genetische Variabilität liefert Ansatzpunkte, Individuen innerhalb einer Population zu klassifizieren, und einer optimalen, „individualisierten“ medikamentösen Therapie zuzuführen. Da phänotypische Effekte von Allelen, die in starkem Kopplungsungleichgewicht stehen, statistisch nur schwer getrennt werden können, lassen sich lediglich Aussagen über den gemeinsamen Effekt gekoppelter Marker treffen. Kommt es zum Genfluss zwischen Populationen, verändert sich die Verteilung der Allele im Kopplungsungleichgewicht, was die statistische Analyse erschwert. Eine individualisierte Therapie muss diese Umstände berücksichtigen, indem ein Individuum nicht eindimensional einer einzigen Ausgangspopulation zugeordnet, sondern die Herkunft einzelner Regionen geprüft wird. Andererseits können funktionelle Untersuchungen den Effekt von einzelnen Allelen auf den Phänotyp abseits statistischer Methodik klären.

Schlüsselwörter

Pharmakogenomik, Population, genetische Variabilität, genetisches Profil

Summary

Genetic variability offers the possibility to classify individuals within populations and to choose individualized medical treatment. Phenotypic effects of alleles in strong linkage disequilibrium are difficult to distinguish by statistical means. Therefore, only a common statistical prediction is possible for linked markers. Gene flow between populations may change the distribution of alleles in linkage disequilibrium, a fact which further complicates statistical analysis. Individualized therapy should take into account these problems by scrutinizing many genetic regions and assigning them to their origins. Otherwise functional experiments can elucidate phenotypic effects of single alleles by different means.

Keywords

pharmacogenomics, population, genetic variability, genetic profile

Genetische Profile

Die Untersuchung genetischer Variabilität an vielen genetischen Markern in größeren Bevölkerungsgruppen und deren statistische Korrelation mit phänotypischen Merkmalen birgt das Potenzial, Vorhersagen für das Einzelindividuum auf der Basis dessen genetischen Profils zu treffen. Grundlage genetischer Profilerstellung ist die Charakterisierung von Polymorphismen innerhalb von Kohorten und die statistische Korrelation dieser genetischen Information mit einem Phänotyp. Diese Korrelation ordnet Allelen oder Allelkombinationen einen Einfluss auf einen Phänotyp zu. Das genetische Profil eines Individuums entspricht seinem Genotyp an den untersuchten Polymorphismen, so dass eine Phänotypvorhersage aufgrund der vorher statistisch gewonnenen Information möglich wird. Als Polymorphismen kommen alle genetische Variationen, vor allem aber SNPs (single nucleotide polymorphisms) und Mikrosatelliten in Frage. Phänotypen können diskret (z.B. Erkrankungsstatus: gesund / krank) oder stetig (z.B. Metabolisierungsrate eines Medikaments) verteilt sein.

Die Klasse der SNPs wird in kodierende SNPs (cSNPs, coding SNPs), (potentiell) regulatorische SNPs (pSNPs, perigenic SNPs) und nichtkodierende SNPs (rSNPs, random SNPs) unterteilt. Innerhalb der Pharmakogenetik (s. Artikel in dieser Ausgabe) können bei bekannten biologischen Zusammenhängen (z.B. Metabolisierungswege) bestimmte cSNPs und pSNPs als Profilkandidaten von vornherein in Frage kommen.

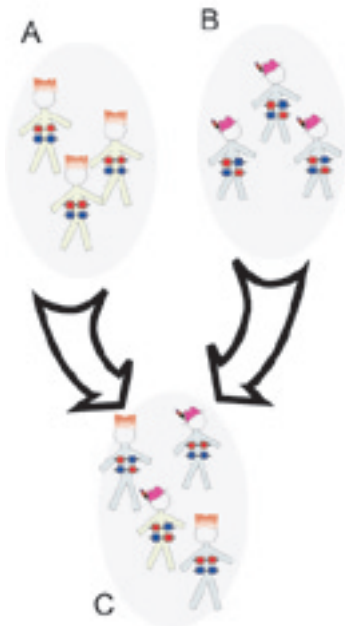


Abb 1
 In zwei phänotypisch unterscheidbaren Populationen herrscht **linkage disequilibrium (LD)**:
 Pop. A: rot-rot, blau-blau;
 Pop. B: rot-blau, blau-rot.

In der vermischten Population C unterscheidet sich das LD vom LD der Ausgangspopulationen.

Im vorliegenden Fall C sind Phänotyp und haplotypische Konstellation unkorreliert, im Gegensatz zu den Ausgangspopulationen.

Genetische Klassifikation von Populationen

Polymorphismen sind stets Repräsentanten genetischer Regionen, die zu beiden Seiten mit diesem Polymorphismus gekoppelt sind. Benachbarte Allele können daher häufiger auf einem Chromosomenstrang gemeinsam vorkommen, als dieses unter zufälliger Paarung zu erwarten wäre (Kopplungsungleichgewicht; linkage disequilibrium, LD). Ein Allel repräsentiert somit auch im LD stehende Allele, so dass die Kenntnis des LD zwischen Allelen von entscheidender Bedeutung ist, um möglichst exakte Vorhersagen treffen zu können. Da evolutionäre Effekte das LD-Muster formen (Kruglyak, 1999), unterscheidet sich dieses von Population zu Population (Abecasis et al., 2000; Reich et al., 2001). Dabei spielen insb. das LD der Gründerpopulation, das Expansionsverhalten der Population und selektive Effekte eine Rolle.

Der Terminus Population wird mit verschiedenen Begriffsinhalten verwendet (Sperlich, 1988). Populationen können in ihrer Größe sehr unterschiedlich sein, Abgrenzungen gegenüber anderen Populationen sind vielfach unscharf. In der Biologie bestehen sog. Mendel-Populationen aus Individuen, deren Zusammengehörigkeit in der Möglichkeit der Paarung besteht – also Fortpflanzungsgemeinschaften. Lokale Populationen können dann als eine Gruppe von Individuen angesehen werden, die räumlich zusammengehören, so dass die Wahrscheinlichkeit der Paarung und Fortpflanzung zwischen allen Individuen

gleich groß ist. Von benachbarten Populationen werden aber immer Individuen hinzukommen und aus der lokalen Population in andere abwandern. Dadurch kommt es zum ‚Genfluss‘ zwischen benachbarten Populationen.

Auch benachbarte menschliche Populationen können als eine Fortpflanzungsgemeinschaft betrachtet werden, als Population im übergeordneten Sinn. Gleichermäßen geht die übergeordnete Population wieder in Übereinheiten auf. Eine natürliche Abgrenzung beinhaltet lediglich alle menschlichen Individuen in einer einzigen Population. Zwischen Menschen besteht die prinzipielle Möglichkeit einer Paarung und Fortpflanzung, auch wenn aus unterschiedlichen Gründen nicht für alle Individuen die gleiche Paarungschance besteht. Aufgrund des ‚Genflusses‘ zwischen lokalen Populationen kann das menschliche Erbgut als Einheit aufgefasst werden. Nach dem 2. Weltkrieg wurde aus diesen Gründen der Begriff ‚Rasse‘ wissenschaftlich in Frage gestellt sowie bessere Begründungen für den Erhalt der genetischen Vielfalt erarbeitet.

Der Zusammenhang zwischen den Individuen einer Population ist somit in den meisten Fällen durch den gemeinsamen Beitrag zum Erbgut der nächsten Generation gegeben. Die Gesamtheit der Erbanlagen aller Individuen einer Population wird als ‚Genpool‘ bezeichnet. Um Einzelpopulationen genetisch zu definieren, können einzelne Gen-Regionen untersucht werden, um Allelfrequenzen, LD und Subpopulationen aufzudecken (Reich et al., 2001). Ist historisch der Einfluss

mehrerer Populationen auf eine moderne Population bekannt, so kann dieser Prozess genetisch nachvollzogen werden (z.B. Helgason et al., 2001; Carvalho-Silva et al., 2001; Alves-Silva et al., 2001). Diese Untersuchungen lassen jedoch nur Schlüsse auf die Gesamtpopulation zu, etwa den genetischen Anteil der Ausgangspopulationen. Bisherige Studien zum Bluthochdruck bei Individuen schwarzafrikanischer Abstammung haben mehr Fragen aufgeworfen als Antworten geliefert (s.z.B. Cooper und Zhu, 2001). Insbesondere reicht es bei einem gegebenen Individuum nicht aus, lediglich für die Populations-Charakterisierung genutzten Regionen zu untersuchen, da nicht-gekoppelte Abschnitte unabhängig von der untersuchten Region vererbt werden und sich als Zufallsmuster aus den Ausgangspopulationen ergeben.

Individuelle genetische Klassifikation

Phänotypische Merkmale werden auch aktuell für die Zuordnung von Individuen zu Bevölkerungsgruppen genutzt, z.B. in pharmakologischen Studien (z.B. Exner et al., 2001). Solchen Studien liegt die Annahme zu Grunde, dass eine Klassifikation nach bestimmten Merkmalen tatsächlich zu einer genetisch homogenen Gruppe führt. Obwohl die Aussagen solcher Studien Gültigkeit haben, reicht die Perspektive des genetischen Standpunktes weiter. Einerseits erweisen sich Annahmen über Populationen überraschend als falsch, z.B. die ‚Homogenitätshypothese‘ der isländischen Bevölkerung (Arnason et al.,

2000), andererseits führt eine genetische Durchmischung in Schmelztiegeln zu Populationen, für die eine phänotypische Klassifikation zunehmend schwieriger wird (Abbott, 2000). Vom genetisch-analytischen Standpunkt aus wäre es wünschenswert, jeden Haplotyp einer genetischen Region eines Individuums einer Klasse zuzuordnen zu können (ancient haplotypes). Einzelne Klassen könnten dann funktionell charakterisiert und mit den Phänotypen korreliert werden. Ein Einzelindividuum wäre dann durch eine Vielzahl von Zugehörigkeiten charakterisiert (Herkunft einzelner Regionen aus Urpopulationen). Voraussetzung für ein solches Vorgehen ist allerdings eine genaue Charakterisierung der fraglichen Population, wobei pro genetischer Region mehrere möglichst informative Marker untersucht werden müssen, um etwa das LD abzuschätzen, sowie eine Untersuchung dieser Marker bei der Profilerstellung eines Einzelindividuums. Durch effektive Automatisierung und das kommerzielle Potential derartiger Untersuchungen ist die pharmazeutische Industrie heute in die Lage versetzt, solche umfassenden Untersuchungen durchzuführen, obwohl bisher keine vergleichbare Studie publiziert wurde.

Von der bisher beschriebenen statistischen Untersuchung von Polymorphismen muss die (aufwendige) funktionelle Charakterisierung unterschieden werden. Dazu wird in geeigneten biologischen/biochemischen Systemen der isolierte Effekt einzelner Allele (oder Kombinationen) experimentell charakterisiert. Ist dieser Polymorphismus mit keinem weiteren, den fraglichen Phänotyp betreffenden Marker gekoppelt, reicht tatsächlich die isolierte Untersuchung dieses Polymorphismus zur Phänotypvorhersage aus.

Relevanz für Pharmakogenomik

Maßgeschneiderte Medikation erfolgt gewissermaßen über den Weg einer maßgeschneiderten genetischen Klassifikation. Erst wenn die Bedeutung eines untersuchten Allels bekannt ist – und diese hängt eben auch von der Herkunft des Allels ab – kann eine Korrelation mit pharmakologischen Wirkungen möglichst exakt erfolgen.

Tatsächlich kann die Medikation sich an einer weniger genauen Klassifikation des Einzelindividuums orientieren (bis herunter zum Phänotyp), kann dann aber nicht mehr das Potenzial einer individualisierten Pharmakogenetik einlösen. Schließlich bleibt aber festzuhalten, dass auch eine genaue genetische Charakterisierung nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage für das Einzelindividuum liefern kann. Diese Feststellung unterstützt die nach wie vor bestehende Notwendigkeit der ärztlichen Begleitung sowie die selbstverständliche Akzeptanz einer Patientenentscheidung auch gegen seine ‚genetische Prädisposition‘. Während die Öffentlichkeit in Deutschland gegenwärtig besonders ethische Fragen im Auge hat, die am Beginn des Lebens angreifen, wird die genetische Profilerstellung großer Populationen wahrscheinlich noch tiefgreifendere Auswirkungen auf die Gesellschaft haben, als sie bisher durch die Lebenswissenschaften hervorgerufen wurden, da als Phänotypen nicht nur pharmakologisch relevante Faktoren, sondern auch andere Eigenschaften, wie Krankheitsempfänglichkeit, Toleranz toxischer Substanzen, Intelligenz etc. in Frage kommen. Daher bedarf diese Entwicklung besonderer wissenschaftlicher wie ethischer Begleitung.

Literatur

- Abbott A (2000) Manhattan versus Reykjavik. *Nature* 406:340-2
- Abecasis GR, Noguchi E, Heinzmann A, Traherne JA, Bhattacharyya S et al. (2000) Extent and distribution of linkage disequilibrium in three genomic regions. *Am J Hum Genet* 68:191-7
- Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimaraes PE, Ferreira AC, Bandelt HJ et al. (2001) The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* 67:444-61
- Arnason E, Sigurgislason H, Benedikz E (2000) Genetic homogeneity of Icelanders: fact or fiction? *Nat Genet* 26:373-4
- Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SD (2001) The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. *Am J Hum Genet* 68:281-6
- Cooper RS, Zhu X (2001) Racial differences and the genetics of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 3:19-24

Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN (2001) Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 344:1351-7

Helgason A, Hickey E, Goodacre S, Bosnes V, Stefansson K et al. (2001) mtDNA and the islands of the North Atlantic: estimating the proportions of Norse and Gaelic ancestry. *Am J Hum Genet* 68:723-37

Kruglyak L (1999) Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet* 22:139-44

Reich DE, Cargill M, Bolk S, Ireland J, Sabeti PC et al. (2001) Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature* 411:199-204

Sperlich D (1988) *Populationsgenetik*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Kap. 1

Internet Ressourcen

Humanes Genom-Projekt & Pharmakogenomik: <http://www.ornl.gov/hgmis/medicine/pharma.html>

SNP Consortium: <http://snp.cshl.org>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg T. Epplen
Molekulare Humangenetik
Ruhr-Universität
44780 Bochum
Tel 0049 234 322 3839
Fax 0049 234 321 4196
joerg.t.epplen@ruhr-uni-bochum.de