

Multifaktorielle Krankheiten

Die genetische Forschung bei Krankheiten ist Ursachenforschung. Dies ist die Stärke unseres Faches und verantwortlich für die herausragende Stellung der Humangenetik in der medizinischen Forschung der letzten 20 Jahre. Entscheidende Durchbrüche gelangen zunächst bei den monogen erblichen Krankheiten, wo über die Identifizierung von Krankheitsgenen grundlegende Einblicke in die Pathophysiologie möglich wurden. Im Unterschied zu den monogenen Krankheiten wirken die genetischen Effekte bei den multifaktoriellen Krankheiten im Sinn einer Krankheitsdisposition. Diese kann unter dem Einfluss exogener Faktoren in eine manifeste Krankheit umschlagen. Die Erklärungskraft für die Pathophysiologie der Krankheit ist aber auch bei geringem genetischem Effekt groß. Mit der Identifizierung eines krankheitsassoziierten Gens ist ein kritisches Stellglied in einem ursächlichen Pathway charakterisiert.

Die Identifikation von Dispositionsgenen für genetisch komplexe Krankheiten ist eine außerordentliche methodische und logistische Herausforderung. Noch vor wenigen Jahren wurden die Chancen, Krankheitsgene für multifaktorielle Störungen auf molekularer Ebene identifizieren zu können, von Klinikern und auch von vielen Humangenetikern skeptisch gesehen. In der jüngsten Vergangenheit hat sich die Situation grundlegend geändert. Die ersten Krankheitsgene, die an der Ätiologie multifaktorieller Krankheiten beteiligt sind, wurden identifiziert. In den nächsten Jahren wird eine große Zahl folgen. Ermöglicht wurde dies durch den allgemeinen Fortschritt der Humangenetik: die Sequenzierung des menschlichen Genoms, die zunehmende Aufklärung der Variabilität des menschlichen Genoms und ihrer Organisation (z. B. HapMap-Projekt), die Entwicklung neuer chipbasierter Techniken zur ef-

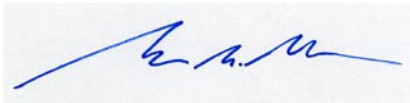
fizienten Darstellung genetischer Variation (z. B. „genome-wide SNP chips“) sowie die Entwicklung neuer statistischer Verfahren in der genetischen Epidemiologie. In genomweiten Assoziationsuntersuchungen wird heute die häufige genetische Variabilität in der europäischen Population weitgehend erfasst [7]. Damit können die Krankheitsgene identifiziert werden, die über häufige Varianten zu Krankheiten beitragen („common disease – common variant“, [5]). Beruht der genetische Beitrag eines Krankheitsgens auf der Summe vieler seltener Varianten, wird das Gen nur mit aufwendigen Sequenzierungsbemühungen zu identifizieren sein [8]. Die Weiterentwicklung von Sequenzierungstechnologien bis hin zum projizierten „s 1000 Genom“ [9] wird dies in Zukunft auch in großen Stichproben ermöglichen.

Bei multifaktoriellen Krankheiten vermitteln die krankheitsassoziierten Varianten einen Effekt im Sinn einer Disposition. Es ist also nicht von einem dramatischen Effekt auf die Funktion des kodierten Proteins auszugehen. Entsprechend liegen in vielen Studien die assoziierten Varianten nicht in kodierenden Gensequenzen, sondern in Bereichen mit möglichem Einfluss auf die Genexpression. In ersten systematischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine große Zahl von Genen beim Menschen eine genetisch bedingte Variabilität in der Expression aufweist (cis- und trans-Effekte; [1, 6]). Es liegt nahe, dass die entsprechenden Gene als Kandidaten für Dispositionsgene bei Krankheiten betrachtet werden [4]. Über Gendosiseffekte können sog. „copy number variants“ die Expression von Genen beeinflussen, und auch hier wird ein Zusammenhang mit multifaktoriellen Krankheiten vermutet [3].

Die Erforschung der genetischen Grundlagen multifaktorieller Krankheiten ist nicht durch eine einzelne Gruppe möglich.

Es bedarf der komplementären Expertise in den Bereichen Genetik/Molekulargenetik, Klinik und Biostatistik. Wegen der begrenzten Effekte eines einzelnen Gens sind Stichproben in einer Größe erforderlich, die durch eine einzelne klinische Gruppe nicht zu erbringen sind. Die Initiative für solche kollaborativen Bemühungen geht vielfach von klinischen Arbeitsgruppen aus, manche großen Projekte sind aber auch durch Humangenetiker etabliert worden. Der Humangenetik kommt in jedem Fall eine Brückenfunktion zu, die mit starker Theorie das Bindeglied zwischen klinischem Phänotyp und pathophysiologischen Konzepten darstellt.

Bei der Auswahl der Themen für diesen Schwerpunkt haben wir uns um einen breiten Überblick über das Gebiet bemüht. Dabei wollten wir neben den neuesten Erkenntnissen zu häufigen Krankheiten auch die Grundlagen des Gebiets vermitteln – durch Übersichten über die theoretischen Konzepte zur Genetik multifaktorieller Krankheiten sowie über die Methoden zur statistischen Analyse. Die Autoren sind sämtlich international ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der Analyse multifaktorieller Krankheiten. Wir danken den Autoren für Ihren Einsatz und wünschen den Lesern eine stimulierende Lektüre.



Prof. Dr. M.M. Nöthen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.M. Nöthen

Life & Brain Center, Department of Genomics,
Universität Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
markus.noethen@uni-bonn.de

Literatur

1. Cheung VG, Spielman RS, Ewens KG et al. (2005) Mapping determinants of human gene expression by regional and genome-wide association. *Nature* 437: 1365–1369
2. Dermitzakis ET, Reymond A, Antonarakis SE (2005) Conserved non-genic sequences – an unexpected feature of mammalian genomes. *Nat Rev Genet* 6: 151–157
3. Feuk L, Carson AR, Scherer SW (2006) Structural variation the human genome. *Nat Rev Genet* 7: 85–97

4. Knight JC (2005) Regulatory polymorphisms underlying complex disease traits. *J Mol Med* 83: 97–109
5. Lander ES (1999) The new genomics: global views of biology. *Science* 274: 536–539
6. Morley M, Molony CM, Weber TM et al. (2004) Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression. *Nature* 430: 743–747
7. Pe'er I, de Bakker PIW, Maller J et al. (2006) Evaluating and improving power in whole-genome association studies using fixed marker sets. *Nature Genet* 38: 663–667
8. Pritchard JK (2001) Are rare variants responsible for susceptibility to common diseases? *Am J Hum Genet* 69: 124–137
9. Service RF (2006) Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. *Science* 311: 1544–1546