

Modellvorstellungen zur Genetik multifaktorieller Krankheiten

Eine grundlegende Eigenschaft aller lebenden Organismen ist ihre Fähigkeit zur Reproduktion und das damit verbundene Phänomen, dass Nachkommen in vielen Eigenschaften ihren Eltern gleichen oder ähneln. Die Aufklärung und das daraus hervorgegangene naturwissenschaftliche Weltbild lösten die zumindest im christlich-europäischen Kulturkreis weit verbreitete Vorstellung einer Konstanz der Arten ab und stellten stattdessen ihre Veränderlichkeit fest. Gregor Mendels wesentliche wissenschaftliche Erkenntnis bestand darin, dass elterliche Eigenschaften unverändert und unabhängig voneinander an deren Nachkommen vererbt werden können, es also eigenständige Vererbungseinheiten geben muss. Der hierfür heute gebräuchliche Begriff „Gen“ wurde erstmals 1909 durch den dänischen Botaniker Wilhelm Johannsen verwendet.

Schon in voraufklärerischer Zeit war bekannt, dass sich bestimmte Krankheiten in Familien häufen. Im Licht des heutigen Wissensstands ist also die Vermutung genetischer Ursachen oder einer genetischen Prädisposition für diese Erkrankungen nahe liegend. Das daraus letztlich abgeleitete Ziel der Humangenetik, die genetischen Faktoren erblicher Krankheiten zu identifizieren, ist bei klaren Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen relativ einfach zu erreichen. Im Fall komplexer Erkrankungen sind diese Untersuchungen jedoch ungleich aufwändiger.

Monogene Krankheiten

Bei monogenen Erkrankungen bedingt die fehlerhafte Ausprägung eines ein-

zigen Gens das Auftreten der Krankheit. Bei Vorliegen einer geeigneten pathologischen Variation des Gens tritt die Krankheit meist mit großer Wahrscheinlichkeit (d. h. mit hoher Penetranz) auf, bei Abwesenheit dieser Veränderung jedoch nur selten oder nie. Monogene Krankheiten sind oft durch eine niedrige Prävalenz gekennzeichnet, was auf das stark erhöhte relative Risiko für Verwandte von Patienten und die daraus folgende starke negative Selektion gegen die entsprechenden Genvariation zurückzuführen ist.

Durch die klare Beziehung zwischen der Genvariation als Ursache und der Erkrankung als Wirkung folgen monogene Krankheiten einfachen Mendel-Erbgängen, was im Vorfeld von genetisch-epidemiologischen Untersuchungen die Hypothesengenerierung bezüglich der in Frage stehenden Genotyp-Phänotyp-Beziehungen vereinfacht. Autosomal-dominante, autosomal-rezessive oder X-chromosomale Erbgänge zeigen charakteristische „Erscheinungsbilder“ in den Stammbäumen betroffener Familien. Wegen der klaren Wirkungszusammenhänge und der sich daraus ergebenden, einfachen statistischen Modelle und Hypothesen sind genetisch-epidemiologische Untersuchungen monogener Krankheiten in der Vergangenheit durchgängig sehr erfolgreich gewesen.

Klassische Beispiele monogener Erkrankungen sind die X-chromosomal-rezessiv vererbte Hämophilie, die u. a. gehäuft bei den männlichen Nachkommen von Königin Victoria auftrat, die autosomal-dominant vererbte, aber sich mit altersabhängiger Penetranz manifestierende

Chorea Huntington sowie die autosomal-rezessiv vererbte Sichelzellanämie. Letztere liefert auch ein Beispiel dafür, wie sich die Prävalenz einer monogenen Erkrankung unter bestimmten Umständen (hier dem lokal gehäuften Auftreten von Malaria) erhöhen kann, wenn Träger einer eigentlich pathologischen Genvariante einen Selektionsvorteil haben.

Komplexe Krankheiten

Die für monogene Krankheiten beschriebenen Genotyp-Phänotyp-Beziehungen stellen hinsichtlich der erfolgreichen Identifikation genetischer Risikofaktoren so etwas wie den „Idealfall“ dar. Genetische Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge können jedoch durch eine Vielzahl von Faktoren verfälscht oder verschleiert werden, die sich im Wesentlichen wie folgt einteilen lassen:

- Genetische Heterogenität (lokal oder allelisch)
- Gen-Gen- bzw. Gen-Umwelt-Interaktionen
- Grobstrukturell-chromosomale oder epigenetische Veränderungen sowie Veränderungen des Spleißens

Im Ergebnis hat jede dieser Einflussgrößen eine tendenziell geringere Penetranz genetischer Risikofaktoren und ein geringeres relatives Risiko derselben bei Verwandten von Patienten zur Folge. Komplexe Erkrankungen haben in der Regel eine höhere Prävalenz als monogene Erkrankungen, und die Selektion gegen einzelne genetische Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen ist in der Re-

gel schwach. Die in Frage stehenden genetisch-epidemiologischen Hypothesen werden dadurch komplexer und schwieriger zu verifizieren. Außerdem erfordern kleinere Effekte einzelner Risikofaktoren sehr viel größere Stichprobenumfänge für deren erfolgreiche Identifizierung. Dies schlägt sich in erheblich höheren Kosten für die Durchführung genetisch-epidemiologischer Studien zu komplexen als zu monogenen Erkrankungen nieder.

Genetische Heterogenität

Unvollständige Penetranz und Phänokopie

Das Fehlen einer einfachen Beziehung zwischen der Variation einzelner Gene und dem Auftreten einer Krankheit offenbart sich in zweierlei Weise:

- Die Krankheit tritt in manchen Fällen auch bei Vorliegen der Variation nicht auf (unvollständige Penetranz) oder
- Die Krankheit tritt auf, obwohl die Variation nicht vorliegt (Phänokopie).

Beide Phänomene sind Indikatoren dafür, dass zusätzliche endogene und exogene Faktoren bei der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielen.

Heterogenität

Verschiedene ätiologische Einflussgrößen können unabhängig voneinander denselben Phänotyp hervorrufen. Im Zusammenhang mit genetischen Einflussfaktoren spricht man in diesem Fall von genetischer Heterogenität. Sie ist z. B. bei der Störung solcher biochemischer Stoffwechselwege zu erwarten, in denen der Ausfall eines einzigen Elements den Ausfall des gesamten Stoffwechselwegs bewirkt. Der Ausfall komplexer Systeme mit wenig Redundanz kann in der Regel durch eine Vielzahl unabhängiger Vorgänge ausgelöst werden, ohne dass diese Auslöser statistisch und biologisch miteinander interagieren müssen. Für eine Krankheit mit heterogener genetischer Basis wird daher jeweils nur ein Teil der Fälle in einer Zufallsstichprobe auf eine einzelne genetische Variante zurückzuführen sein. Dadurch reduzieren sich deren relative Risiken und damit die Power für ihre Identifizierung

selbst bei hoher Penetranz. Resultieren unterschiedliche genetische Veränderungen in unterscheidbaren Krankheitsbildern, kann dem Powerverlust durch die Betrachtung von Subphänotypen entgegen gewirkt werden. Für die jeweiligen Untergruppen ist die Anzahl der relevanten genetischen und nichtgenetischen Faktoren geringer und reduziert sich u. U. nur auf ein einzelnes Gen. Genetisch-epidemiologische Studien haben in diesem Fall deutlich bessere Erfolgsaussichten als die Analyse übergreifender Phänotypen.

Beispiel: „non-syndromic hearing impairment“ (NSHI). Dieses Syndrom stellt ein äußerst prägnantes Beispiel für die genetische Heterogenität einer Erkrankung dar. Die Schwere einer NSHI kann von leichten Kapazitätsverlusten in einzelnen Frequenzbändern bis hin zur vollständigen Taubheit variieren. Für NSHI sind bisher etwa 120 Gene lokalisiert worden, davon 51 mit dominantem Erbgang (mit DFNA# bezeichnet), 67 mit rezessivem Erbgang (DFNB#), 5 auf dem X- (DFN#) und 1 auf dem Y-Chromosom (DFNY#) sowie 2 Modifier-Gene (DFNM#). Es wird vermutet, dass insgesamt bis zu 1000 Gene an der Entwicklung der NSHI beteiligt sein könnten [12].

Interaktion

Der Begriff „Interaktion“ (auch: „Effektmodifikation“) bezeichnet im biologischen Sinn das Vorliegen von Synergismen oder Antagonismen zwischen 2 oder mehr Einflussfaktoren. Synergismus liegt vor, wenn diese Faktoren zusammenwirken müssen, um einen bestimmten Effekt hervorzubringen, oder wenn der Effekt beim Zusammenwirken stärker ist als beim Vorliegen nur eines Faktors. Antagonistische Faktoren führen in gemeinsamer Wirkung zu einer Abschwächung des Effekts bis hin zu dessen Auslöschung. Antagonismus und Synergismus können genetische ebenso wie Umwelteinflüsse betreffen.

Gen-Gen-Interaktionen. Im engeren Sinne handelt es sich um die Beeinflussung der Expression eines Gens durch die Expression eines oder mehrerer anderer Gene. Dieses auch „Epistasie“ genann-

te Phänomen kann sich in der Suppression (Antagonismus) oder Verstärkung (Synergismus) eines phänotypischen Effekts niederschlagen, beispielsweise durch verstärkte Transkription aufgrund eines als so genannter „Enhancer“ funktionierenden DNA-Abschnitts.

Ein extremes Beispiel für eine synergistische Gen-Gen-Interaktion sind Modelle, bei denen die Allelfrequenzen der einzelnen Gene keinen Unterschied zwischen Erkrankten und Gesunden zeigen, wohl aber die Häufigkeiten ein oder mehrerer Kombinationen von Genotypen [4]. Die Analyse einzelner Marker wird in solchen Fällen keinen Hinweis auf die genetischen Faktoren liefern. Nur Klassifikations- und andere multivariate Verfahren, die mehrere Faktoren gleichzeitig betrachten, erlauben dann deren Identifizierung. Das Auffinden von Genotypmustern wird jedoch mit zunehmender Anzahl untersuchter Marker und dem damit verbundenen exponentiellen Anstieg möglicher Marker-Tupel sowie mit wachsender Ordnung der betrachteten Interaktionen schnell undurchführbar und ist abhängig von vergleichsweise starken Effekten dieser Interaktionen.

Gen-Umwelt-Interaktionen. Häufig setzt die (veränderte) Expression eines Gens einen nichtgenetischen Impuls oder „Trigger“ voraus. Neben exogenen Faktoren kann dieser auch Teil des intrazellulären Milieus eines Gewebes sein, welches eine spezifische Genexpression auslösen oder unterdrücken kann. Umweltfaktoren ähneln sich häufig innerhalb von Familien und werden daher oft wie Gene „weitervererbt“. Es ist deshalb oft schwierig, einen vermuteten Synergismus oder Antagonismus eindeutig auf eine Gen-Gen- bzw. eine Gen-Umwelt-Interaktion zurückzuführen.

Alter und Geschlecht. Beides sind wichtige Einflussgrößen vieler Phänotypen und Erkrankungen. Beide Faktoren stehen dabei meist nur stellvertretend für den gemeinsamen Effekt einer Vielzahl anderer, vorgelagerter Faktoren. Beispiele hierfür liefern die Veränderung der Expression vieler Gene bei Frauen in der Menopause oder die zeitliche Akkumulation von Mutationen bei vielen Krebsarten.

Schwellenwertmodell

Es postuliert die Beteiligung einer bestimmten Anzahl von Faktoren an einer Erkrankung in der Weise, dass jeder Faktor unabhängig oder in Interaktion mit anderen die Anfälligkeit eines Individuums für die Krankheit erhöht. Überschreitet die Anfälligkeit ein bestimmtes Niveau, kommt es zum Ausbruch der Krankheit. Das Schwellenwertmodell beinhaltet also die Vorstellung einer synergistischen Interaktion (gibt es viele Gene, deren Beiträge sich annähernd additiv verhalten, ist eine statistische Interaktion jedoch trotz möglicher biologischer Interaktion in einem linearen statistischen Modell nicht nachweisbar).

Sind nur 2 Gene beteiligt, wird der Effekt eines jeden Gens häufig auch in einer Einzelanalyse auffindbar sein. Mit einer zunehmenden Anzahl von Genen oder genetischen Varianten im Modell wird der Beitrag des einzelnen Faktors immer geringer und so schwerer nachweisbar. Bei 20 beteiligten Genen wird die unabhängige Analyse eines einzelnen Faktors diesen in moderaten Stichproben kaum nachweisen können, da durch die Effekte der anderen 19 Faktoren das relative Risiko des betrachteten Gens stark verringert ist.

Die tatsächliche Anzahl der zu einer Krankheitsanfälligkeit beitragenden Faktoren sowie Art und Umfang ihrer individuellen Beiträge sind in der Regel nicht bekannt. Dennoch bietet das Schwellenwertmodell, insbesondere bei unvollständiger Penetranz und dem Vorliegen von Phänokopien, eine realistischere Annäherung an die Ätiologie polygener Phänotypen als die isolierte Betrachtung einzelner Einflussfaktoren, falls eine moderate Anzahl von Faktoren in das Modell einbezogen wird. Krankheiten, für die die Angemessenheit des Schwellenwertmodells unmittelbar einleuchtet, sind z. B. Diabetes mellitus und Schizophrenie sowie die meisten Krebserkrankungen, bei denen meiotische und somatische Mutationen gemeinsam mit Umweltfaktoren wie Rauchen oder erhöhte Sonneneinstrahlung zu einer erhöhten Anfälligkeit und schließlich zum Ausbruch der jeweiligen Krankheit führen.

medgen 2007 · 19:295–299 DOI 10.1007/s11825-007-0025-3
© Springer Medizin Verlag 2007

M. Nothnagel · M. Krawczak

Modellvorstellungen zur Genetik multifaktorieller Krankheiten

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen kann bei multifaktoriellen genetisch bedingten Krankheiten aufgrund der Vielzahl genetischer und nichtgenetischer Faktoren keine klare Genotyp-Phänotyp-Beziehung erwartet werden. Mögliche Störgrößen sind u. a. das Vorliegen genetischer Heterogenität, Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktion sowie der Einfluss epigenetischer Faktoren. In der Konsequenz verringern sich die relativen Risiken einzelner genetischer Einflussfaktoren, was größere Stichprobenumfänge für ihre initiale Identifikation erforderlich macht. Aus der Prävalenz einer Erkrankung allein können meist keine Schlüsse hinsichtlich der Häufigkeit und Diversität der sie verursachenden genetischen Variation gezogen werden. Die Gewährleistung eines mög-

lichst homogenen genetischen Hintergrunds der Studienpopulation, die Fokussierung auf möglichst einfache, klar definierte Phänotypen und die Untersuchung möglichst plausibler, genetischer und nichtgenetischer Einflussfaktoren stellen vermutlich den effizientesten Weg zur Identifikation von „Krankheitsgenen“ dar. Die Replikation von Assoziationsbefunden, insbesondere mit seltenen genetischen Varianten, hat zudem in solchen Populationen die größten Erfolgsaussichten, die der ursprünglich analysierten Gruppe genetisch möglichst ähnlich sind.

Schlüsselwörter

Genetische Heterogenität · Interaktion · Epistasie · Epigenetik · Common-Disease-common-Variants-Hypothese

Genetic models for multifactorial diseases

Abstract

In contrast to monogenic diseases, a straightforward genotype–phenotype relationship is unlikely for multifactorial diseases because of a number of genetic and nongenetic factors, including genetic heterogeneity, gene–gene and gene–environment interactions, and epigenetic mechanisms. As a consequence, the relative risk of particular genetic variants will generally be small, which implies that large sample sizes are required for their initial identification. No conclusions as to the frequency and diversity of the causative genetic variation can generally be drawn from the prevalence of a disease alone. Homogenization of the genetic background of the study popula-

tion and the use of simple and clearly defined phenotypes together with “educated guesses” in candidate gene and gene–environment studies appear to be the most promising way to identify the genetic factors underlying multifactorial diseases. Replication of initial disease association findings, particularly for rare variants, should be carried out in populations that are genetically as similar as possible to the original population.

Keywords

Genetic heterogeneity · Interaction · Epistasis · Epigenetic factors · Common disease/common variants hypothesis

Carter-Effekt. Er ist ein Beispiel für die konzeptionelle Verwendung des Schwellenwertmodells. Er bezeichnet einen Geschlechtsunterschied hinsichtlich der genetischen Prädisposition, die für den Ausbruch einer Krankheit erforderlich ist. Infolge der mit dem Carter-Effekt einhergehenden geschlechtsspezifischen „Vorbelastung“ betroffener Eltern wird die in Frage stehende Krankheit unterschiedlich häufig von beiden Geschlechtern weitervererbt. Beispiele für das Vorliegen eines Carter-Effekts liefern die Hirschsprung-Krankheit [10] und die Multiple Sklerose [6].

Statistische vs. biologische Interaktion

Die statistische Definition einer Interaktion ist nicht deckungsgleich mit deren oben ausgeführter biologischer Definition. Statistische Interaktion bezeichnet die fehlende Additivität der Effekte einzelner Faktoren in einem bestimmten Risikomodel, z. B. dem multiplikativen oder dem logistischen. Der Nachweis einer statistischen Interaktion lässt in der Regel keine Rückschlüsse auf deren biologische Ursache zu und kann bestenfalls zur Anregung weitergehender Experimente dienen [1, 2].

Common Disease – Common Variants?

Die Common-Disease-Common-Variants(CD/CV)-Hypothese postuliert, dass die genetischen Ursachen der meisten häufigen Erkrankungen des Menschen in der Wirkung häufiger Varianten zu suchen sind. Die hohe Prävalenz der betreffenden Erkrankung wird mit einem evolutionären Vorteil oder zumindest selektiver Neutralität der entsprechenden Allele erklärt, welche zu ihrer Anreicherung in der Population führten. Unter modernen Lebensumständen bringen die gleichen Allele dann ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich. Ein Beispiel für die Verwendung dieser Argumentation bezieht sich auf die genetische Ausstattung zur möglichst effizienten Nahrungsaufnahme, -speicherung und -verwertung, die einst das Überleben von Hungersnöten sicherte und heute, in Folge der durchgehend hohen Kalorien-

zufuhr, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas und Diabetes mellitus verursacht („thrifty gene“-Hypothese).

Eine Voraussetzung für die hohe Frequenz eines prädisponierenden Allels ist ein vergleichsweise hohes evolutionäres Alter. Daher sollten bei Gültigkeit der CD/CV-Hypothese die für eine komplexe Krankheit ursächlichen Allele in mehreren menschlichen Populationen gleichzeitig vorkommen und die in einer bestimmten Population identifizierten genetischen Risikofaktoren auf andere Populationen übertragbar und dort replizierbar sein. Als Konsequenz bräuchten in genetisch-epidemiologischen Studien dann nur noch häufige Varianten betrachtet werden, was eine beträchtliche Reduzierung des Analyseaufwands zur Folge hätte. Häufige genetische Varianten sind zudem öfter mit anderen häufigen Varianten assoziiert als mit seltenen. Daher sollten häufige genetische Varianten unter der Annahme der CD/CV-Hypothese verwertbare Information über die genetischen Ursachen einer Erkrankung liefern, ohne selbst ursächlich für diese zu sein. Diese theoretischen Überlegungen lieferten u. a. die Begründung für genomweite Assoziationsuntersuchungen und für das International Haplotype Map Project („HapMap“).

Die CD/CV-Hypothese ist allerdings umstritten [13, 14]. Sie beruht auf populationsgenetisch fraglichen Modellannahmen und setzt ein wiederkehrendes Evolutionsmuster für alle denkbaren, häufigen komplexen Erkrankungen voraus. Auch wenn es einige Beispiele für das Zutreffen der CD/CV-Hypothese gibt, etwa die Assoziation zwischen dem Apolipoprotein-E4-Allel und Morbus Alzheimer, ist ihre generelle Gültigkeit zu bezweifeln. Stattdessen ist zu erwarten, dass auch viele seltene Varianten ursächlich für häufige Erkrankungen sind. Wie ein evolutionärer Vergleich verschiedener Gene zwischen Menschen und Schimpansen ergab, war die Mehrzahl von Aminosäureaustauschen beim Menschen evolutionär und damit wohl auch funktionell leicht nachteilig, was sie zu mutmaßlichen Kandidaten für die Prädisposition für komplexe Erkrankungen macht. Auf der anderen Seite hat die schwach-negative Selektion gegen diese Varianten dafür gesorgt, dass sie subpolymorph blieben [8]. Im Ge-

gensatz zur CD/CV-Hypothese dürfte die hieraus folgende genetische Heterogenität des allelischen Spektrums komplexer Erkrankungen die Identifikation einzelner Risikofaktoren maßgeblich erschweren. Es werden dafür sehr große und homogene Patienten- und Kontrollstichproben benötigt. Die geringe Frequenz eines Allels geht im Allgemeinen mit einem geringen evolutionären Alter einher und impliziert, dass sich genetische Risikofaktoren, die in einer Population identifiziert wurden, nicht notwendigerweise auf andere Populationen übertragen lassen und nur in der etablierten Population repliziert werden können.

Epigenetische Faktoren

Eine grundlegende Annahme der Genetik besagt, dass Eigenschaften, die im Verlauf des Lebens von einem Organismus erworben wurden, nicht von diesem weitervererbt werden können. Dem gegenüber steht aber die Beobachtung, dass Vorgänge in der Eltern- oder Großelterngeneration Einfluss auf den genetisch bedingten Phänotyp eines Individuums haben können. Bekannte Beispiele hierfür sind das Prader-Willi- (PWS) und das Angelman-Syndrom (AS). Obwohl es sich bei beiden um sehr unterschiedliche Krankheiten handelt, treten AS-Fälle gehäuft in Familien mit PWS auf und umgekehrt. Der Grund für diese Korrelation besteht in der Tatsache, dass beide Krankheiten durch eine Mikrodeletion des Chromosoms 15q11 verursacht werden. Entscheidend für die Art der daraus resultierenden Erkrankung ist die Herkunft des mutierten Chromosoms (parentales Imprinting): PWS-Patienten besitzen eine väterliche Kopie, während AS-Patienten das mutierte Chromosom von ihrer Mutter geerbt haben. Einen Hinweis auf einen möglicherweise erblichen, aber nichtgenetischen Einfluss auf die Phänotypen nachfolgender Generationen lieferte eine Fallstudie in Nordschweden zur Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes, die eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom Ernährungszustand der väterlichen Großeltern aufdeckte [5, 11].

Nichtgenetische Faktoren können also die Ausbildung eines Phänotyps in

nachfolgenden Generationen beeinflussen, ohne dass diese Faktoren die Erbanlagen selbst verändern. Solche „epigenetischen“ Einflüsse bestehen in der Modifikation des DNA-Protein-Komplexes unter Beibehaltung der Basenabfolge. Sie finden während des gesamten Lebens statt, sodass z. B. monozygote Zwillinge in jungen Jahren epigenetisch (d.h. hinsichtlich ihrer Modifikationsmuster) nicht unterscheidbar sind, in höherem Alter aber bemerkenswerte Differenzen aufweisen [3]. Die molekularen Mechanismen epigenetischer Veränderungen umfassen neben der Methylierung von DNA-Abschnitten die selektive Heterochromatisierung durch Histonmodifizierung, wodurch die betroffenen Gene an der Transkription und somit ihrer Expression gehindert werden („transcriptional gene silencing“), sowie die posttranskriptionelle Regulation, bei der Transkripte (mRNA) vor der Translation in das entsprechende Genprodukt zerstört werden, etwa durch RNAi. Die Präsenz epigenetischer Faktoren stellt eine zusätzliche Komplexitätsebene für die genetisch-epidemiologische Erforschung von Krankheiten dar, da sie den Einfluss genetischer Faktoren abschwächen oder verschleiern und somit deren Identifikation erschweren können. Die Erblichkeit epigenetischer Faktoren selbst stellt jedoch ein interessantes Forschungsgebiet dar, das in der Zukunft größere Aufmerksamkeit erfahren wird.

Alternatives Spleißen

Lange Zeit bestand ein zentrales Dogma der Genetik in der Annahme, dass jedes Gen genau ein Genprodukt, etwa ein Enzym oder Strukturprotein, kodiert. Entsprechende Experimente zeigten aber, dass beim Prozessieren der mRNA eines Gens („Spleißen“) oft nur eine variable Auswahl der Exons zusammengefügt und anschließend translatiert wird. Ein Gen kann somit verschiedene Genprodukte (Isoformen) kodieren. Art und Umfang dieses alternativen Spleißens sind abhängig vom Ort der Expression und von Umwelteinflüssen, es werden aber auch Zufallsphänomene diskutiert.

Mutationen in Introns können zu Fehlern beim Spleißen und damit zur Entstehung von Krankheiten durch das Vorlie-

gen veränderter Genprodukte führen. Ein Beispiel hierfür liefert die durch eine Genveränderung auf Chromosom 11 verursachte β -Thalassämie. Die Human Genome Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>) dokumentiert derzeit 46 Mutationen im dafür verantwortlichen *HBB*-Gen, die Einfluss auf das Spleißen haben. Alternatives Spleißen wird auch gehäuft für neurologische Erkrankungen verantwortlich gemacht, wie beim Prader-Willi-Syndrom [7] oder der neuronalen Hypersensitivität unter Stress [9].

Ausblick

Bei komplexen Krankheiten mit genetischer Disposition kann die Gen-Phänotyp-Beziehung durch eine Vielzahl genetischer und nichtgenetischer Faktoren gestört werden. Der damit einhergehenden Verringerung der relativen Risiken einzelner genetischer Risikofaktoren kann dadurch entgegengewirkt werden, dass sowohl der genetische Hintergrund der untersuchten Population als auch die Definition des fraglichen Phänotyps möglichst homogen gestaltet werden. Komplexere statistische Analyseverfahren liefern u. u. eine höhere Power für die Analyse von Daten mit genetischer Heterogenität und Interaktion oder ermöglichen sie sogar erst. Aufgrund ihrer Komplexität benötigen sie jedoch häufig größere Stichproben für ihre erfolgreiche Anwendung als einfache, niedrigparametrisierte Verfahren. Genomweite Assoziationsuntersuchungen zur Aufdeckung genetischer Haupt- oder Interaktionseffekte werden in ihrer Mehrzahl falsch-positive Resultate liefern, ebenso das unkritische und umfangreiche Testen auf Gen-Umwelt-Interaktionen. Dabei können zu strenge Signifikanzkriterien im initialen Scan sogar dazu führen, dass kein einziger genuiner Befund in das Follow-up eingeschlossen wird [15]. Die Untersuchung wohl begründeter Hypothesen in Kandidaten-Gen- und Gen-Umwelt-Studien stellt vermutlich den eher Erfolg versprechenden und kostengünstigeren Weg zur Identifikation genetischer Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen dar. Die Replikation initialer Befunden sollte in der Ausgangspopu-

lation oder zumindest in einer genetisch möglichst ähnlichen Population erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Nothnagel

Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Brunswiker Straße 10, 24105 Kiel
nothnagel@medinfo.uni-kiel.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Caliebe A, Freitag S, Krawczak M (2005) Stochastische Modelle für Interaktion und Effektmodifikation. *Medgen* 17: 188–193
2. Cordell HJ (2002) Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans. *Hum Mol Genet* 11: 2463–2468
3. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 10.604–10.609
4. Hoh J, Ott J (2003) Mathematical multi-locus approaches to localizing complex human trait genes. *Nat Rev Genet* 4: 701–709
5. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S (2002) Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 10: 682–688
6. Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ et al. (2006) Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. *Neurology* 67: 305–310
7. Kishore S, Stamm S (2006) The snoRNA HBI1-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. *Science* 311: 230–232
8. Kryukov GV, Pennacchio LA, Sunyaev SR (2007) Most rare missense alleles are deleterious in humans: implications for complex disease and association studies. *Am J Hum Genet* 80: 727–739
9. Meshorer E, Erb C, Gazit R et al. (2002) Alternative splicing and neuritic mRNA translocation under long-term neuronal hypersensitivity. *Science* 295: 508–512
10. Passarge E (2002) Dissecting Hirschsprung disease. *Nat Genet* 31: 11–12
11. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G et al.; ALSPAC Study Team (2006) Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14: 159–166
12. Van Camp G, Smith RJH (2007) Hereditary hearing loss homepage: <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>
13. Weiss KM, Terwilliger JD (2000) How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nat Genet* 26: 151–157
14. Wright AF, Hastie ND (2001) Complex genetic diseases: controversy over the Croesus code. *Genome Biol* 2: comment2007.1–comment2007.8
15. Zaykin DV, Zhivotovsky LA (2005) Ranks of genuine associations in whole-genome scans. *Genetics* 171: 813–823