

# Den Genen auf der Spur



Unser Genom gilt als Schlüssel für viele Erkrankungen wie Krebs, aber auch Diabetes, des Herz-Kreislauf-Systems und des Darms. Doch die Prognosen bleiben unverlässlich. Forschende wollen die Datenflut der vergangenen Jahre für neue Durchbrüche nutzen.

Norbert Regitnig-Tillian

Die Genomforschung verspricht bessere Behandlungs- und Heilmethoden für viele Krankheiten.

Photo: Getty Images

Welche Rolle spielt die genetische Veranlagung für Krankheiten? Wie müssen Behandlungen an unser individuelles Erbgut angepasst werden, damit sie besonders gut wirken. Und wie wahrscheinlich ist es, dass eine Krankheit wie Krebs auftritt, wenn man zu einer gefährdeten Gruppe zählt. Die Flut an Daten, die in den letzten zwei Jahrzehnten zur Genetik von Diabetes, koronarer Herzkrankung und Krebs entstanden ist, ist Teil des Problems. Denn wie können sie richtig interpretiert werden?

Einer, der sich damit seit vielen Jahren damit beschäftigt, ist Shamil Sunyaev, Professor für biomedizinische Informatik an der Harvard Medical School. Er kennt alle Kniffe bei Statistikmodellen und Wahrscheinlichkeitsberechnungen und muss sich wohl auch deshalb oft die Frage stellen lassen, warum die Verlässlichkeit von Prognosen trotz boomender Genomforschung und tausender Forschungsartikel pro Jahr häufig immer noch zu wünschen übrig lässt.

„Unsere Modelle müssen noch robuster werden. Daran arbeiten wir“, zeigt sich Sunyaev, der auf Einladung des Gregor Mendel Institute of Molecular Plant Biology (GMI) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) heuer auch schon Österreich besuchte, optimistisch. Um das genetische Risiko für eine bestimmte Krankheit zu ermitteln, setzen Forscher die Methode der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) ein.

Diese ermöglicht es, den genetischen Fingerabdruck einer Krankheit aus über drei Milliarden Basenpaaren im menschlichen Genom zu bestimmen. Dabei werden in großen Stichproben einer Population Millionen einzelner Genschnipsel detektiert, die während des Zellteilungsprozesses durchmischt und neu kombiniert werden. Wenn diese „Single Nucleotide Polymorphisms“, kurz SNPs genannt und „Snips“ ausgesprochen, bei Erkrankungen häufiger vorkommen als in einer gesunden Population, schließen die Genomforscher, dass sie einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben können.

### Risikokennzahl berechnen

Daraus lässt sich dann ein Risiko-Score errechnen, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Einzelpersonen. Der Grundgedanke dabei lautet: Wer viele von den Risiko-SNPs in seinem eigenen Genom hat, hat ein höheres Krankheitsrisiko, wer wenige davon hat, ein moderat erhöhtes, wer keine davon hat, nicht mehr oder weniger als Gesunde in der Population. Das einfache Prinzip, das mit einer Zahl viel aussagen kann, ist aber fehleranfällig. Denn die aus den Genschnipseln ermittelten Krankheitsrisiken beruhen nicht auf Kausalität, sondern statistischen Häufungen irgendwelcher SNPs. Diese Polymorphismen können, müssen aber keinen Zusammenhang mit der Krankheit haben.

Vor allem in den Anfangszeiten der GWAS-Studien, in den 2000er-Jahren, als Genanalysen noch teuer waren und die Rechenleistung

relativ klein, standen die Ergebnisse aus den Studien häufig unter Kritik. Zu kleine Stichprobengrößen und falsch ausgewählte SNPs als Einflussgrößen führten zu fehlerhaften Ergebnissen. Die GWAS-Methode wurde daher zeitweilig skeptisch beäugt.

Heute hat sich die Situation gebessert. Mit vollautomatisierten Hochdurchsatz-Mikroarrays können Millionen von Genschnipseln parallel und kostengünstig analysiert und durch leistungsfähige Bioinformatik-Tools und enorm erhöhter Rechenleistung schneller und komplexer ausgewertet werden. Heute werden statistische Methoden (weiter)entwickelt, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass ausgewählte SNPs nicht nur in einem statistischen, sondern auch kausalen Zusammenhang mit dem Krankheitsrisiko stehen.

Mittlerweile stehen GWAS-Daten für viele Erkrankungen zur Verfügung: von Krebs über Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis hin zu Diabetes und entzündlichen Darmerkrankungen. Für die individuelle Vorsorge können Polygene Risiko-Scores, auch wenn sie mit Vorsicht zu genießen sind, von Vorteil sein. Wird durch einen individuellen Gentest etwa entdeckt, dass hohe Cholesterinwerte zum Teil erblich bedingt sind und trotz (veganer) Diät und Bewegung weiterhin hoch bleiben, kann frühzeitig medikamentös mit speziellen Cholesterinsenkern interveniert werden.

Auffälligkeiten im genetischen Hintergrund, die auf ein erhöhtes Krebsrisiko hindeuten, können zur Empfehlung führen, Vorsorgeuntersuchungen bereits früher als allge-

mein empfohlen zu besuchen. Ebenso kann in vielen Fällen bereits abgeschätzt werden, ob gegebene Medikamente – etwa Psychopharmaka – von der eigenen Genetik gut oder schlecht vertragen werden und so zu einem Medikamentenwechsel geraten werden.

Forschungslücken gibt es aber weiterhin. „Der Großteil der GWAS-Daten baut noch auf Populationen ausgewandelter Europäer auf“, sagt Sunyaev. Das aber sei ein Nachteil, denn die Daten lassen sich nicht eins zu eins auf andere Populationen übertragen. „Asiatische oder afrikanische Populationen weisen zum Teil andere Polymorphismen auf, die zu den genetischen Krankheitsrisiken beitragen.“ Hier braucht es neue Populationsstudien, aber auch ein genaueres Wissen über die stammesgeschichtliche Evolution des Menschen, um neue Therapien zu entwickeln.

### Seltene Krankheiten verstehen

In der Arzneimittelforschung spielen die genomweiten Assoziationsstudien bereits seit langem eine Rolle, auch wenn sie noch lückenhaft und fehleranfällig sind: „Über die assoziierten SNPs können mitunter neue genetische Wirkpfade entdeckt werden, die man bisher noch nicht auf dem Radar hatte.“ Vor allem bei seltenen Krankheiten, die meist auf einen einzigen (monogenen) Gendefekt beruhen, können GWAS-Studien überraschende Ergebnisse durch die assoziierten SNPs bringen. „Wir arbeiten zwar an methodischen Grundlagen. Aber fast jede Gruppe hat eine seltene Krankheit in ihrem Forschungsprogramm.“

FORSCHUNG SPEZIAL ist eine entgeltliche Einschaltung in Form einer Medienkooperation mit österreichischen Forschungsinstitutionen. Die redaktionelle Verantwortung liegt beim STANDARD.