

## Molekularbiologie in der Medizin

Vortrag von Frau Prof. Dr. Christine Mannhalter, Medizinische Universität Wien,  
Klinisches Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik  
am 16. 11. 2005

Protokoll

### **Zusammenfassung:**

*Die medizinische Molekularbiologie beschäftigt sich mit den genetischen Ursachen von Krankheiten. Es geht darum, die Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen und in Folge neue Therapien zu entwickeln.*

*Ein Forschungsschwerpunkt sind Krebserkrankungen: Krebs ist immer mit genetischen Veränderungen verbunden. Dabei ist zwischen erblichen Veränderungen in allen Körperzellen und erworbenen Veränderungen nur im betroffenen Gewebe zu unterscheiden. Selbst ein ererbtes Krebsrisiko muss nicht automatisch zu einer Erkrankung führen, am Ausbruch einer Krebserkrankung sind zahlreiche Faktoren beteiligt.*

*Die Gendiagnostik sucht nach Veränderungen im Erbgut, beispielsweise nach Translokationen – das sind Positionsänderungen innerhalb der Chromosomen, die z.B. bei Leukämie häufig sind.*

*Die ‚klassischen‘ Erbkrankheiten, wie z.B. Hämophilie oder Cystische Fibrose, sind monogenetische Erkrankungen, das heißt ein einzelnes, ganz bestimmtes Gen ist verändert; diese Krankheiten sind relativ selten.*

*Aber auch häufige Krankheiten der westlichen Welt, beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes, werden molekularbiologisch erforscht. Zum Beispiel haben ca.5% der weißen Bevölkerung eine genetische Veränderung namens Faktor V Leiden, die für einen Fehler bei der Blutgerinnung und damit für ein erhöhtes Thromboserisiko verantwortlich ist.*

*Humangenetische Untersuchungen sind in Österreich nur nach ärztlicher Zuweisung möglich und verpflichtend mit ärztlicher Beratung vor und nach der Untersuchung verbunden.*

---

In der Medizin werden **Genanalysen** eingesetzt

- um die Ursache und Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen,
- um neue therapeutische Ansatzpunkte zu finden,
- um neue Arzneimittel zu entwickeln und neue Therapien zu entwickeln.

**Gendiagnostik** ist die Untersuchung des Erbguts auf **Mutationen** – das sind genetische Veränderungen. Zu unterscheiden ist zwischen

- großen Veränderungen, die mikroskopisch zu beobachten sind, z.B. Trisomie 21 – die Ursache des Down Syndroms oder Translokationen – Austausch von großen Stücken zwischen zwei Chromosomen
- punktuellen Veränderungen, die nur mit molekularbiologischen Verfahren nachweisbar sind.

Ein wichtiges Thema der biomedizinischen Grundlagenforschung ist die Beschäftigung mit **Krebserkrankungen**. Krebs ist generell eine genetische Erkrankung, d.h. mit Änderungen des Erbguts verbunden. Zu unterscheiden ist

- ob **alle Zellen des Individuums** diese genetische Änderung aufweisen – in diesem Fall ist die Anlage für die Krankheit angeboren und vererbbar (auch die Keimzellen weisen die Änderung auf). Bei ca. 5 % aller Fälle von Krebserkrankungen ist dies der Fall.
- oder ob **nur das Erbmaterial des betroffenen Gewebes** verändert ist, d.h. die Veränderung ist durch äußere Einflüsse erworben. 95 % aller Krebserkrankungen gehen nur auf diese nicht angeborenen und nicht vererbaren Änderungen zurück.

Die genetischen Ursachen von Krebs können auch nach der **Art der betroffenen Gene** unterschieden werden:

- Die Veränderung kann ein **Tumor Supressor Gen** betreffen – in diesem Fall ist die normale Kontroll- und Schutzfunktion des Genes beeinträchtigt. Diese Veränderungen sind vorwiegend ererbt und führen nur dann zur Erkrankung, wenn beide Chromosomensätze betroffen sind bzw. wenn eine zusätzliche Belastung durch erworbene Veränderungen eintritt.
- Oder die Erkrankung geht auf **Onkogene** zurück, das sind Gene, die durch ihre Veränderung unmittelbar Krebs verursachen. Onkogene entstehen meistens durch äußere Einflüsse und führen auch dann zur Erkrankung, wenn nur ein Chromosomensatz betroffen ist.

Die Behandlung von Krebserkrankungen durch Gentherapie (also durch einen gentechnischen Eingriff in das Erbgut) ist derzeit nur für Erkrankungen in Aussicht, bei denen ein Tumor Supressor Gen betroffen ist.

Eine Veränderung an einem Tumor Supressor Gen bedeutet für die betroffene Person zwar ein erhöhtes Krankheitsrisiko, eine Krankheit muss jedoch nicht zwangsläufig ausbrechen. Ein und dieselbe angeborene genetische Veränderung (ein betroffenes Tumor Supressor Gen) kann unterschiedliche Krebsarten verursachen: innerhalb der betroffenen Familie kann es zu einer Häufung von Krebserkrankungen ganz unterschiedlicher Art kommen, d.h. der Krebs kommt bei verschiedenen betroffenen Personen in verschiedenen Geweben zur Ausprägung, erworbene Faktoren spielen dabei eine Rolle.

Beispiele für bekannte Veränderungen sind

- BRCA1 und BRCA2 – bei Brustkrebs
- RAS – bei Dickdarmkrebs

Es ist möglich, gesunde Personen auf das Vorhandensein dieser und anderer Veränderungen zu testen. Auf Grund der großen Varianz möglicher Veränderungen ist ein Testverfahren nur dann durchführbar, wenn von einem Krankheitsfall innerhalb der Familie betroffenes Gewebe zur Verfügung steht und somit die genaue Art der gesuchten Veränderung bekannt ist.

**Polymorphismen** sind genetische Variabilitäten innerhalb einer Art. Diese genetischen Unterschiede zwischen Individuen erlauben eine Identifikation von Personen und das Bestimmen von Verwandtschaftsverhältnissen („genetischer Fingerabdruck“). Das menschliche Genom – die Gesamtheit aller Gene des Menschen – umfasst ca. 30.000 Gene, innerhalb des Genoms sind ca. 4 Millionen an Variabilitäten bekannt, die meisten davon verursachen keinerlei Funktionsstörungen

Bei **Monogenetischen Erkrankungen** ist ein einzelnes verändertes Gen für die Krankheit verantwortlich, dazu gehören z.B. Hämophilie, Zystische Fibrose und Chorea Huntington. Monogenetische Erkrankungen sind insgesamt relativ selten.

Bei **Leukämie** sind häufig genetische Veränderungen beteiligt: fast 50% aller Leukämie-PatientInnen weisen eine Translokation auf; für die Prognose und Therapie der PatientInnen ist es sehr wichtig zu wissen, ob eine genetische Veränderung vorliegt, z.B. konnte für die chronische myeloische Leukämie, die zu 95% mit einer bestimmten Translokation einhergeht, ein neues hochwirksames Medikament entwickelt werden.

Die medizinische Molekularbiologie beschäftigt sich auch mit den **häufigen Erkrankungen** der westlichen Welt, intensiv beforscht werden z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und neurozerebrale Störungen wie Alzheimer.

Bekannt ist z.B. die genetische Veränderung Faktor V Leiden, die zu einer verstärkten Blutgerinnung führt und dadurch das Thrombose-Risiko der betroffenen Personen erhöht. Ca. 5% der weißen Bevölkerung haben diese Veränderung. Das Risiko durch den Faktor V Leiden steigt vor allem in Kombination mit Rauchen und – bei Frauen – mit Schwangerschaften oder der Einnahme der Pille. Ist die genetische Disposition bekannt, so kann das Thrombose-Risiko durch entsprechendes Verhalten bzw. Medikamente während der Schwangerschaft verringert werden.

Problematischer ist die genetische Diagnostik bei Erkrankungen mit geringen oder keinen Therapieangeboten. Gerade in diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage nach der **Beratung der PatientInnen**: Das österreichische Gentechnik-Gesetz erlaubt genetische Untersuchungen nur nach Zuweisung durch HumangenetikerInnen oder FachärztInnen und verpflichtet zu einer Beratung durch HumangenetikerInnen oder FachärztInnen vor und nach der gentechnischen Untersuchung. Auf die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung muss zwar hingewiesen werden, sie ist aber nicht verpflichtend und wird von den Krankenkassen auch nicht bezahlt.

*Auf Grund des großen Interesses und der regen Diskussion wird Frau Prof. Mannhalter ihren Vortrag bei einem Treffen im Jahr 2006 fortsetzen.*