



**Molekulare
Diagnostik**

Doppelsinnig

von Georg Hoffmann

Der Begriff *Molekulardiagnostik* ist ein falsches Wort zur richtigen Zeit. Man könnte auch schlicht *Klinische Chemie* sagen, denn so lautet die offizielle Fachbezeichnung für medizinische Diagnostik auf Basis chemischer Moleküle.

Aber Molekulardiagnostik ist nicht so sehr ein neuer Begriff für ein wohlbekanntes Fach als vielmehr das Synonym für ein Umdenken in der Medizin. Sie sucht weniger nach den Folgen krankhafter Prozesse als nach ihren Ursachen, sie betrachtet anstelle von Einzelphänomenen die Gesamtheit von Zellen und Organismus, sie analysiert den Bauplan (Genomics) und schließt daraus auf die Funktion (Proteomics, Metabolomics). Molekulardiagnostik ist Klinische Chemie im Zeitalter der „omics“.

Die Titelgeschichte in dieser Ausgabe 03/2009 berichtet „vom Signal zum Handeln“, das zwei Ärzte zur richtigen Zeit setzen wollen. Beide erforschen in einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe für molekularbiologische Diagnostik* die Komplexität des Humangenoms, und das wohl gemerkt als *Klinische Chemiker*.



Prof. Harald Funke und Prof. Paul Cullen.

Die beiden Experten erzählen die Erfolgsgeschichte des noch sehr jungen Fachs und fordern Wissenschaft und Gesellschaft auf, so rasch wie möglich die enormen Chancen zu erkennen, die daraus resultieren – auch wenn das dem Nichtfachmann angesichts der ungeheuren Datenfülle oft schwer fällt.

Bewusst spielt der Titel dieser Geschichte „Vom Signal zum Handeln“ mit der Doppelsinnigkeit der Präpositionen *vom* und *zum*. Es geht hier nämlich auch ganz technisch betrachtet um (Mess-)Signale, die so verdichtet werden müssen, dass aus den Ergebnissen die richtigen Schlüsse für ärztliches und gesundheitspolitisches Handeln gezogen werden können.

Im Zusammenhang mit der Gendiagnostik ist derzeit oft vom Recht des Patienten auf *Nicht-Wissen* die Rede. Das ist völlig richtig. Aber zu viele, die Verantwortung tragen, nehmen sich auch das Recht auf *Unwissen* heraus, um nicht handeln zu müssen. Das aber ist unrecht.

*www.dgkl.de/arbeitsgruppen



„Klappe, Action, Schnitt“: Die Befehle des Regisseurs sind im Film leicht zu befolgen, wenn das Drehbuch steht und die Schauspieler ihre Texte beherrschen. In der Molekulardiagnostik funktioniert das noch nicht so recht, denn die Akteure müssen ihre Rollen erst noch lernen. Wenn es aber gelingt, wird es eine Erfolgsgeschichte.

Wörtlich genommen versteht man unter *Molekulardiagnostik* jede Diagnostik, die auf der Analyse von Molekülen basiert, also fast die komplette Laboratoriumsmedizin. Es herrscht jedoch heutzutage Konsens, dass mit dem Begriff diejenigen Untersuchungsmethoden gemeint sind, die eine Krankheit oder ein Krankheitsrisiko anhand einer Analyse der Erbsubstanz und der daraus abgeleiteten Folgeprodukte identifizieren. Der etwas verwirrende Begriff entstammt also eigentlich der Genetik, wo man zu Recht zwischen „klassisch“ und „molekular“ unterscheidet.

Es gibt eine Vielzahl molekular diagnostischer Untersuchungstechniken, wobei die von Kary Mullis (s.S. 135) entwickelte Polymerasekettenreaktion zur Vermehrung von Nukleinsäuren ein ganz zentrales Element darstellt. Ihr Hauptanwendungsgebiet in der Labormedizin ist die Detektion, Quantifizierung und Charakterisierung von Infektionserregern, aber auch Humangenetik, Krebsdiagnostik und Forensik gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Eines der attraktivsten Anwendungsfelder ist die Pharmakogenetik, die die Wechselwirkung zwischen den Erbanlagen eines Patienten und den erwünschten oder auch unerwünschten Reaktionen auf ein Medikament untersucht. In diesem Zusammenhang wurde vor wenigen Jahren

der Begriff „Theranostics“ geprägt, um die zunehmende Verzahnung zwischen Therapie und Diagnostik herauszustellen. Dieser Brückenschlag zwischen behandelnden Ärzten und den lange verkannten „technischen Disziplinen“ der Medizin ist zukunftsfruchtig und eröffnet der pharmazeutischen und diagnostischen Industrie interessante neue Märkte.

Hohes Potenzial

Derzeit macht die Molekulardiagnostik zwar nur ca. 10% des gesamten Umsatzes an in-vitro-Diagnostika (IVD) aus, wächst jedoch mit etwa 12% pro Jahr mehr als doppelt so schnell wie der Durchschnitt und ist somit Wachstumsmotor einer Branche, in der die klassische Klinische Chemie oder Hämatologie in den letzten Jahren oftmals Nullwachstum erzielte.

Die Entwicklung der neuen Technologie ist durch Miniaturisierung, Automatisierung, zunehmenden Durchsatz und radikale Senkung der Kosten pro Einzeltest gekennzeichnet. Die Grenzen des Machbaren liegen derzeit bei räumlichen Dimensionen im Nanometerbereich, also dem Durchmesser einzelner Makromoleküle (Nanotechnologie) sowie bei einigen Millionen gleichzeitig durchführbarer Tests zu Gesamtpreisen von einigen Hundert Euro pro Patient.

Herausforderung Altersmedizin

Eine der wichtigsten Herausforderungen für die molekulare Diagnostik – wie auch für Medizin und Gesellschaft insgesamt – wird es sein, eine ausreichende Antwort auf den demografischen Wandel der westlichen Welt (und mit etwas Verzögerung fast der gesamten Welt) zu finden. Die alternde Bevölkerung leidet immer mehr an chronischen Krankheiten, insbesondere

Störungen des Bewegungsapparats, degenerativen Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs und Demenz. In diesem Bereich ist das Entwicklungspotenzial der Molekulardiagnostik sowohl wissenschaftlich wie auch wirtschaftlich noch bei weitem nicht ausgeschöpft.

Die Medizin diagnostiziert und behandelt bei Chronikern bislang meist Spätschäden von schleichenden Prozessen, die auf molekularer Ebene in irgendeiner Weise genetisch angelegt sind und durch äußere Einflüsse weiter verstärkt werden. Somit eröffnet die molekulardiagnostische Grundlagenforschung und Methodenentwicklung die enorme Chance, Ursachen und Frühstadien dieses schleichenden Verfalls zu erkennen und irreversible Folgezustände zu vermeiden. Umso frappierender erscheint es, wie wenig molekularbiologisch fundierte und klinisch zuverlässige Information über chronische Volkskrankheiten existiert. Der Hauptgrund liegt wohl in der Komplexität der Zusammenhänge zwischen Genom und Umwelt; fast alle diese Erkrankungen sind polygenetisch und multifaktoriell bedingt. Ein weiterer Grund mag aber auch eine unselige Mischung aus Zahlengläubigkeit und Misstrauen gegen alles Neue bei manchen Ärzten, Gesundheitsökonomern und Gesundheitspolitikern sein.

Vom Signal zum Wissen

Ziel der der molekularen Diagnostik ist es, rationelle Anweisungen zu generieren, nach denen wir unser ärztliches Handeln und das Verhalten unserer Patienten steuern können. Die nebenstehende Pyramide, die vor allem in Publikationen über die Wissensgesellschaft beliebt ist, zeigt, dass zielgerichtetes Handeln das Ergebnis eines Verdichtungsprozesses ist.

Speziell in der Molekulardiagnostik beginnt der medizinische Erkenntnisgewinn mit einer gewaltigen Zahl von Rohsignalen aus Messgeräten wie Massenspektrometern, Microarrays, Hochdurchsatz-Sequencern und zunehmend auch Bildgebungsgeräten wie PET und SPECT (zur Molekularen Bildgebung siehe S. 130). Diese Signale sind für Menschen in der Regel unlesbar und müssen deshalb von Computern in verständliche Daten überführt werden. So liefert ein Biochip, der am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg zur Diagnostik der erblichen Netzhautablösung entwickelt wurde (*retChip*), 2,4 Millionen Signale von Gensonden, die der Computer rund 1.000 Exons von letztlich 72 krankheitsassoziierten Genen zuordnet.

Die nächste Stufe der Verdichtung beinhaltet die Qualitätsprüfung, Filterung und Normalisierung der Rohwerte, ihre Sor-

tierung nach dem biologischen Kontext und dem Grad der medizinischen Auffälligkeit. Das Resultat bezeichnet man als Information, die als technischer Part in den medizinischen Befund einfließt.

Bis zu diesem Punkt können Maschinen und Computer wertvolle Dienste leisten, doch der Übergang von der Information zum Wissen kommt aus grundsätzlichen Erwägungen heraus ohne den Menschen nicht aus. Wissen ist nämlich das Ergebnis der Verarbeitung von Information durch das Bewusstsein, setzt also Erfahrungen, Fähigkeiten und Zielsetzungen des Wissensträgers voraus, der auch andere Informationsquellen, Expertenmeinungen etc. mit einbezieht.

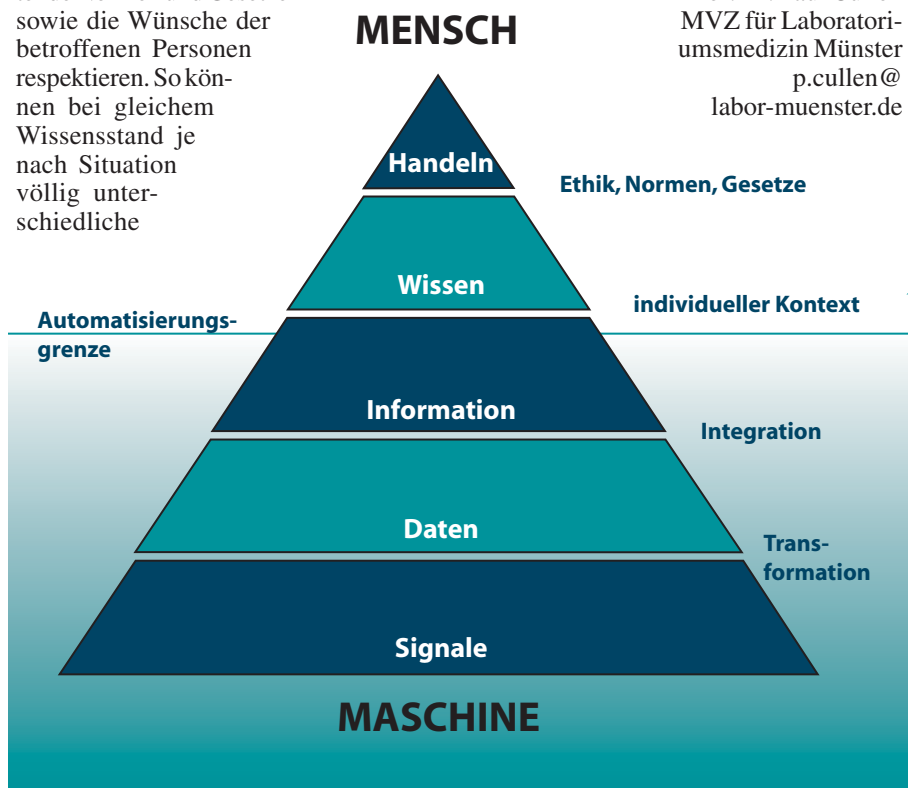
Entscheiden und Handeln

Wissen ist die Vernetzung von Informationen, die es dem Träger ermöglicht, Handlungsvermögen aufzubauen. Wie dann im Einzelfall gehandelt wird, ist das Ergebnis eines komplexen Entscheidungsprozesses, der insbesondere in der Medizin eine Vielzahl von Faktoren berücksichtigen muss. Diese schließen neben der Erfahrung des Arztes ethische Überlegungen ein und müssen geltende Normen und Gesetze sowie die Wünsche der betroffenen Personen respektieren. So können bei gleichem Wissensstand je nach Situation völlig unterschiedliche

Handlungsanweisungen erfolgen. Somit nimmt die Frage, wie die Gesellschaft auf die kommenden demografischen Herausforderungen reagieren möchte, eine zentrale Rolle bei der Allokation von Ressourcen für Forschung und Entwicklung in der Molekulardiagnostik ein.

In den letzten Jahren lag der Schwerpunkt unserer Forschungsaktivitäten vornehmlich auf Stufe 1 und 2 der Erkenntnispyramide, nämlich auf der Gewinnung von immer mehr Signalen und ihrer Umwandlung in kaum noch überschaubare Datenmassen. Für die schwierigen Entscheidungen, die jetzt getroffen werden müssen, liegt aber die Messlatte bei den Stufen 4 und 5. Bildlich gesprochen ertrinken wir gerade im Datenmeer, weil wir die rettende Insel der Erkenntnis nicht erreichen. Angesichts limitierter Ressourcen benötigen wir vor allem eine Priorisierung der klinischen gegenüber der technischen Forschung und mehr gesellschaftlichen Diskurs über bezahlbare Gesundheit im Alter. Die Molekulardiagnostik packt das Übel der chronischen Krankheiten an der Wurzel und leistet so einen relativ preisgünstigen Beitrag.

Prof. Dr. Paul Cullen
MVZ für Laboratoriumsmedizin Münster
p.cullen@labor-muenster.de



Der Prozess des medizinischen Erkenntnisgewinns: Handlungsanweisungen stehen an der Spitze einer Pyramide, deren Basis die Rohsignale aus den Messgeräten bilden. Sie müssen sortiert und dekodiert werden, um Daten zu produzieren, aus denen durch Verdichtung Information gewonnen wird. Erst im Kontext individueller Erfahrungen und Ziele entsteht daraus Wissen, aus dem heraus medizinische Entscheidungen im Interesse von Patient und Gesellschaft gefällt werden kann.

Genexpressionsanalyse in Leukozyten

Molekulare Jäger und Sammler

Trotz jahrzehntelanger Bemühungen hat sich die Analyse von Genvarianten in der Diagnostik von Volkskrankheiten nicht etabliert. Erfolgversprechender ist womöglich die Untersuchung der Genexpression in weißen Blutzellen, demonstriert am Beispiel der familiären Hypercholesterinämie.

Gesundheit und Krankheit sind das Ergebnis des Zusammenwirkens zahlreicher genetischer und exogener Faktoren. Um dieses Wechselspiel besser zu verstehen, untersuchen Molekularbiologen das Auftreten von Genvarianten in großen Bevölkerungsstudien. Ist die Häufigkeit einer solchen Variante größer als ein Prozent, spricht man von einem Genpolymorphismus, andernfalls von einer Mutation.

Ausgehend von der Beobachtung, dass Unterschiede in der DNA-Sequenz die Lebensfähigkeit und die Ausgestaltung des Lebens nachhaltig beeinflussen können, wurde jahrzehntelang nach DNA-Polymorphismen gesucht, die mit einer erhöhten Prävalenz oder einer verfrühten Inzidenz von Volkskrankheiten wie der Atherosklerose einhergehen. Bisher haben solche Verfahren aber keinen nennenswerten Einzug in die Klinik gehalten. Das muss nicht unbedingt an der mangelnden Güte der Marker liegen, sondern könnte genauso gut aus dem Desinteresse resultieren, das forschungsfördernde öffentliche oder private Einrichtungen an entsprechenden Bevölkerungsstudien haben.

So wäre eine paneuropäische prospektive Multicenterstudie für die häufigsten Volkskrankheiten mit etwa 100 Millionen Euro finanzierbar. Was auf den ersten Blick vielleicht teuer erscheint, ist bei Betrachtung des theoretisch denkbaren Nutzens ein Schnäppchen, denn allein in Deutschland verursachen Erkrankungen des Kreislaufsystems jährlich Kosten von mehr als 35 Milliarden Euro.

Aus einer solchen Studie würden wir definitive Antworten über die Beteiligung genetischer Polymorphismen an den teuersten Volkskrankheiten erhalten. Wir könnten dann Risikoalgorithmen modellieren, die sowohl aus genetischen als auch den (prospektiv zu erhebenden) klassischen Risikofaktoren wie Hochdruck, Rauchen oder Hypercholesterinämie zusammengesetzt wären.

DNA-Polymorphismen haben aber für sich allein betrachtet meist einen geringen Vorhersagewert. Tritt eine bestimmte Kombination von Polymorphismen gehäuft gemeinsam auf, so kann sie einen deutlicheren Einfluss auf den klinischen Phänotyp haben, aber leider erreichen die für eine verlässliche Aussage notwendigen Fallzahlen dann sehr schnell gigantische Ausmaße.

Ein Ausweg aus diesem Dilemma könnte die Analyse der Genexpression sein. Die DNA des Genoms wird dabei im Zellkern zunächst in messenger RNA umgeschrieben (Transkription) und dann im Zytoplasma in Proteine, zum Beispiel

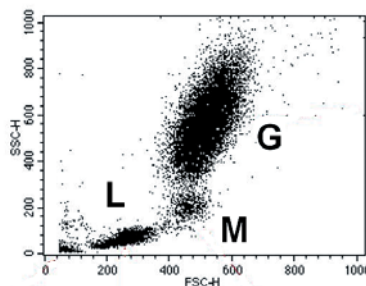
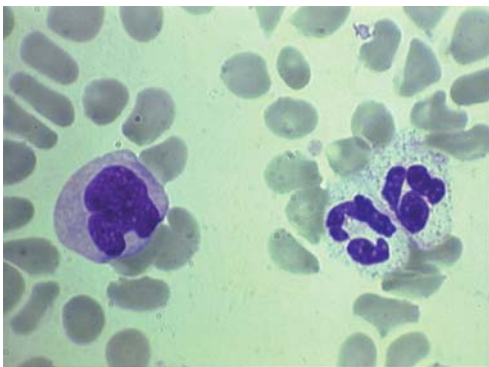
Enzyme und Rezeptoren, übersetzt. Diese sind für die Zellfunktionen und damit den Phänotyp verantwortlich. Somit erscheint die Analyse aller messenger-RNAs (des so genannten Transkriptoms) als sinnvolle Zwischenstufe auf dem Weg vom DNA-Polymorphismus zum klinischen Phänotypen. Die Effekte der einzelnen Polymorphismen sowie exogener Faktoren wären bereits von der Natur miteinander verrechnet und das Ergebnis der Analyse wäre folglich näher an der Wirklichkeit.

Leukozyten auf Patrouille

Da es – allein schon wegen des destruktiven Charakters der Gewebegewinnung – unmöglich ist, aus allen an einer Volkskrankheit unmittelbar beteiligten Organen Proben zu entnehmen, bietet sich Blut als geeignetes Surrogat an. Für eine routinemäßige Gewinnung hinreichender Mengen an Untersuchungsmaterial kommen allerdings nur die weißen Blutzellen (Leukozyten) in Frage, da die reifen roten Zellen keinen Zellkern und damit auch keine Genexpression besitzen.

Als primäre Aufgaben von Leukozyten werden gemeinhin Identifikation und Abwehr körperfremder Substanzen angesehen. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass sie daneben auch „Polizeiaufgaben“ im Inneren wahrnehmen. Sie wandern von ihrer Bildungsstätte, dem Knochenmark in zahlreiche Organe aus und patrouillieren auch im Blut, ständig auf der Jagd nach pathologischen Vorgängen wie zum Beispiel maligner Entartung oder Ablagerung atherosklerotischer Plaques. Deshalb könnten sie bei der Pathogenese vieler Krankheiten eine bedeutende Rolle spielen.

Die konkreten Mechanismen ihrer Krankheitsbeteiligung bleiben vorläufig unbekannt. In den Lehrbüchern findet man derzeit noch sehr pauschale Aussagen wie „die Tumorzelle ist der Immunabwehr entkommen“ oder „aus Monozyten entstandene und zu Schaumzellen degenerierte Makrophagen bilden das Substrat der vaskulären Läsion“. Aber solche Sätze legen nahe, dass Leukozyten durchaus als Indikatoren von Tumorerkrankungen oder vaskulären Läsionen dienen können. Sie sind gewissermaßen molekulare Jäger und Sammler, die Schäden im Körper aufspüren und Informationen darüber speichern. Die Idee besteht also darin, diese Infor-



Blutzellen im mikroskopischen Differenzialblutbild (Giemsa-Färbung): Die Mehrzahl der Zellen sind kernlose Erythrozyten, 2-3 Prozent sind Leukozyten, erkennbar an ihren vielgestaltigen Zellkernen (links ein Monozyt mit charakteristischem hufeisenförmigen Kern, rechts zwei Granulozyten mit segmentierten Kernen). Das Scattergramm zeigt die Auftrennung verschiedener Leukozyten-Subpopulationen mit Hilfe der Flowcytometrie. Jeder Punkt entspricht einer Zelle (L = Lymphozyten, M = Monozyten, G = Granulozyten).

mationen auf der Ebene der messenger RNA oder Proteine auszulesen. Wichtige Fortschritte bei der funktionellen Charakterisierung von Leukozyten hat man bereits mit der Flowcytometrie erzielt, die in erster Linie Proteine auf der Zelloberfläche detektiert.

Transkriptomanalyse

Die Analyse des Transkriptoms mit der quantitativen PCR oder so genannten Biochips (Mikroarrays) kann aber wesentlich mehr Parameter gleichzeitig erfassen. Komplementär angewendet haben Protein- und Expressionsanalyse an Leukozyten das Potenzial, sich als wichtiges Werkzeug für Früherkennung, Klassifikation, Therapieentscheidung und Therapieüberwachung in der klinischen Medizin zu etablieren.

Prinzipiell ist eine Veränderung des Leukozytenstoffwechsels aufgrund der ständigen Interaktion dieser Zellen mit der Arterienwand wahrscheinlich. Eine Beeinflussung des Leukozytentranskriptoms durch bioaktive Moleküle, die von Zellen der Arterienwand sezerniert wurden, ist in vitro bereits dokumentiert. Dass Zellen, die in die Arterienwand eingewandert sind, diese auch wieder in Richtung Blutgefäß verlassen können, wurde erst kürzlich demonstriert.

Ob diese Zellen sich danach für längere Zeit im zirkulierenden Pool befinden, oder ob sie bei der Passage der Milz oder anderer Organe rasch aus der Zirkulation entfernt werden, ist unbekannt. Die Größe dieses Migrationspools und die begrenzte Neubildungsrate lassen jedoch erwarten, dass die Zellen nicht sofort einer Destruktion anheim fallen. Besonders interessant ist auch die Tatsache, dass sich an Leukozytenoberflächen zahllose Rezeptoren befinden, die auf die Anbindung kleinster Mengen an Liganden mit einer deutlich detektierbaren Genexpressions-Antwort reagieren und somit auch Prozesse in Organen widerspiegeln können, mit denen sie nicht in unmittelbaren Kontakt treten.

Für die Diagnostik wichtig ist die Frage, ob die Zahl der spezifisch veränderten Zellen groß genug ist, um in der Masse der übrigen Zellen eine sicher detektierbare Auslenkung zu verursachen und ob diese Veränderungen auch krankheitsspezifisch sind. So können Verschiebungen der Anteile verschiedener Blutzellpopulationen am Leukozytenpool Expressionsveränderungen vortäuschen: Eine scheinbare Überexpression eines Gens bei einer bestimmten Krankheit könnte auch dadurch erklärbar sein, dass eine Subpopulation von Leukozyten vermehrt ausgeschüttet wurde, die das entsprechende Gen auch im Normalzustand verstärkt exprimiert.

Dieser Problematik kann dadurch begegnet werden, dass man keine Mischpopulationen weißer Blutzellen, sondern möglichst reine Fraktionen analysiert. Relativ einfach lassen sich zum Beispiel T-Zellen oder Monozyten isolieren, aus denen man mit etwas aufwändigeren Verfahren weitere Subpopulationen wie T-Killerzellen (durch den CD8-Rezeptor gekennzeichnet) anreichern kann. Zu bedenken ist allerdings, dass sich Sortier- und Selektionsverfahren auch auf das Expressionsmuster auswirken und möglicherweise das biochemische Untersuchungsergebnis in ähnlicher Weise beeinflussen, wie in der Physik der Impuls der Genauigkeit der Ortsbestimmung entgegenwirkt. Die Grenze zwischen dem notwendigen Aufwand für die Präanalytik und dem Nutzen des Erkenntnisgewinns wird man wohl nur experimentell ermitteln können.

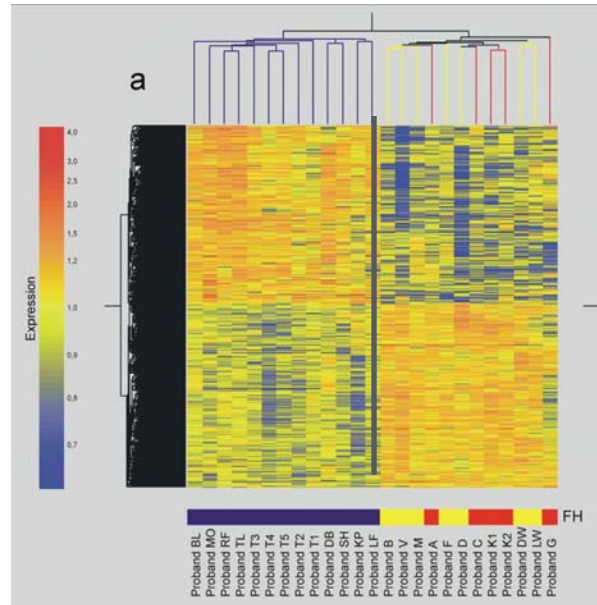
Durch den multiparametrischen Charakter der Analyse können trotz aller Unwägbarkeiten sehr hohe Spezifitäten erreicht werden, allerdings häufig auf Kosten des prädiktiven Werts.

Proof of Principle

Eine Beteiligung von T-Zellen und Monozyten an der Pathogenese der Atherosklerose ist in der Literatur hinreichend belegt. Von einer detaillierten Analyse der Gen- und Proteinexpression in Leukozyten werden verbesserte Rückschlüsse auf Krankheitsstadium, aktuelles Gefährdungspotenzial und Therapieempfehlungen erwartet. So lag es nahe, in einem Proof of principle-Experiment die Detektierbarkeit einer mit Atherosklerose eng assoziierten genetischen Erkrankung, der familiären Hypercholesterinämie (FH) anhand der Analyse des Monozytentranskriptoms nachzuweisen¹.

FH-Patienten erleiden häufig in jungen Jahren einen Herzinfarkt, weil sie exzessiv erhöhte Serumcholesterinspiegel aufweisen. Die Ursache ist ein vollständiger funktioneller Ausfall des LDL-Rezeptors, der für die Einschleusung von Cholesterin in die Zellen verantwortlich ist. Sein Fehlen in der Leber führt dazu, dass Cholesterin nicht korrekt ausgeschieden wird und sich im Körper anhäuft.

Wir analysierten das Monozytentranskriptom von FH-Patienten und



Genexpressionsmuster in den Monozyten von 25 Probanden (Farbsäulen): 13 Gesunde (■) und 12 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (reinerbig ■, mischerbig ■). Jeder kleine farbige Strich entspricht einem Genexpressionssignal, (rot = hoch, gelb = normal, blau = niedrig). Mit einem bioinformatischen Sortierverfahren (Clustering) wurden Probanden und Signale so angeordnet, dass ähnlich gefärbte Striche in x- und y-Richtung nebeneinander zu liegen kommen. Man erkennt unterschiedliche Signalmuster für die Gesunden und die Patienten, nicht jedoch zwischen reinerbig (homozygot) und mischerbig (heterozygot).

konnten die so erhaltenen Genexpressionsmuster von denen alters- und geschlechtsgleicher Kontrollpersonen eindeutig abgrenzen. Dabei kamen im ersten Schritt multiparametrische mathematische Verfahren wie Cluster- und Hauptkomponentenanalyse zum Einsatz, die auch eine Aussage über möglicherweise zusammengehörige Gengruppen erlauben. In der Tat identifizierte das Clustern funktioneller Gen-Annotationen einige Stoffwechselwege, die mit Transport und Abbau zu tun haben, als unterschiedlich exprimiert. Darunter befanden sich Gene für den intrazellulären Proteintransport und den clathrin-assoziierten lysosomalen Transport sowie solche, die Proteine des Lysosoms und der lytischen Vakuole kodieren.

Ein Überraschungsbefund

Weitergehende Analysen ergaben ein unerwartetes Resultat: Die Stoffwechselwege, die Cholesterin in die Zelle transportieren und die Cholesterinbiosynthese fördern, waren nicht hochreguliert, sondern wurden sogar vermindert exprimiert. Aufgrund der fehlenden LDL-Rezeptoren hatten wir vermutet, dass die Zellen an einem Cholesterinmangel leiden und folglich alles unternehmen, um diesen durch vermehrte Aufnahme und Neusynthese zu beheben.

Die Expressionsanalyse lieferte allerdings auch die Auflösung dieses scheinbaren Widerspruchs, denn bei noch genauerem Hinsehen stellten wir einen erheblich gesteigerten Einstrom von oxidiertem LDL-Cholesterin über alternative Mechanismen (scavenger pathway) fest. Die Expression des Scavengerrezeptors CD 36 war gegenüber den Kontrollzellen entsprechend erhöht.

Gegenwärtig kann nicht mit letzter Sicherheit bestimmt werden, ob die beobachteten Transkriptom- und Stoffwechselveränderungen als unmittelbarer, intrazellulärer (Downstream-) Effekt der LDL-Rezeptordefekte angesehen werden müssen, oder ob sie Folge der durch die Hypercholesterinämie veränderten Umgebung der Monozyten sind. Ist ersteres der Fall, dann wäre die Transkriptomanalyse

nur eine teure Alternative zu klassischen Verfahren der FH – Detektion. Im (wahrscheinlicheren) zweiten Fall eröffnen sich jedoch interessante Perspektiven für die Früherkennung, Klassifikation und differenzierte Messung des Therapieerfolgs.

Fazit

Leukozyten pflegen Kontakte zu allen Organen im Körper, sie beeinflussen diese und werden von ihnen beeinflusst. Sie versenden vielfältige Botschaften und reagieren auf zahllose Reize. Deshalb haben sie ein ungeheures Potenzial als molekular diagnostische Werkzeuge.

Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der Atherosklerose, die mit volkswirtschaftlich schwerwiegenden Spätschäden einhergehen, könnte die Analyse ihres Funktionszustands auf

Transkriptomebene dazu beitragen, ein diagnostisches Frühwarnsystem zu etablieren, das äußerst fein auf verborgene Schädigungen im Körper reagiert. Diese Chance sollte nicht ungenutzt bleiben.

Prof. Harald Funke
 Universitätsklinikum Jena
 Molekulare Hämostaseologie
 harald.funke@med.uni-jena.de
 www.molhaem.uniklinikum-jena.de

¹ Mosig, Rennert, Büttner, Krause, Lütjohann, Soufi, Heller, Funke: *Monoocytes of patients with familial hypercholesterolemia show alterations in cholesterol metabolism BMC Med Genomics* 2008, 1:60. *Open Access Publication doi:10.1186/1755-8794-1-60*

Komplexe genetische Erkrankungen

Gemeinsames Kennzeichen aller Volkskrankheiten ist das Fehlen einer klaren Ursache-Wirkungs-Beziehung; diese sind multifaktoriell bedingt. Der Anteil genetischer Faktoren an ihrer Entstehung ist von Krankheit zu Krankheit sehr verschieden.

Beim Herzinfarkt können genetische Komponenten für bis zu 50% des Erkrankungsrisikos verantwortlich sein. Dabei sind allerdings die genetischen Risiken für das Entstehen der quantitativen Phänotypen Hypertonie, Hyperglykämie und Dyslipoproteinämie ebenso miteinbezogen wie die genetischen Faktoren, die Sucht (Rauchen, hyperkalorische Ernährung) begünstigen.

In der Grafik ist gezeigt, dass nicht jede genetische Variante messbare Konsequenzen hat. Manche führen zu Veränderungen, die wir nicht messen können. Wieder andere zeigen erst dann eine Assoziation mit messbaren Veränderungen, wenn gleichzeitig bestimmte weitere Genvarianten und/oder Veränderungen – z.B. der Ernährung oder der körperlichen Fitness – vorliegen. Selbst wenn diese Faktoren zu einer deutlichen Auslenkung der Risikofaktoren geführt haben, folgt das klinische Ereignis in der Regel nicht zwangsweise. Es ist vielmehr von der Anwesenheit weiterer Faktoren, zu denen auch emotionaler Stress gehören kann, abhängig. Einige Genvarianten haben allerdings einen so dominanten Einfluss auf das Entstehen eines klinischen Ereignisses, dass all das, was rechts und links am Wegesrand

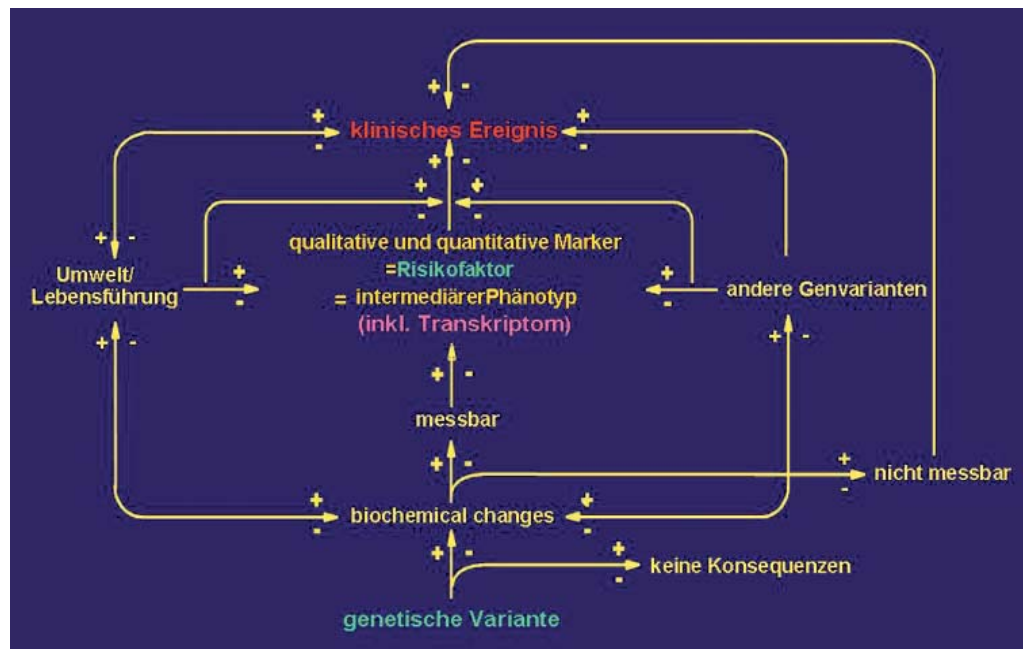
liegt, nur noch den Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses modulieren kann.

Bei einer unbehandelten homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie variiert der Zeitpunkt des Auftretens eines Herzinfarkts von der Embryonalzeit bis zum 25. Lebensjahr. Es gibt auch Genvarianten, die bis zum Eintreten eines klinischen Ereignisses keine (mit üblichen Verfahren der Gesundheitsvorsorge) messbaren Auslenkungen von der biochemischen oder physiologischen Norm zeigen. Hierzu gehört das häufig bei Leistungssportlern mit plötzlichem Herztod diagnostizierte Long QT-Syndrom. Umgekehrt bedeutet das aber auch,

dass nicht jede therapeutisch herbeigeführte Veränderung eines Risikofaktors auch zu einer Veränderung des Ereignisrisikos führt (Plasmakosmetik).

Durch diese Darstellung wird deutlich, dass für die Berechnung des Ereignisrisikos anhand der Kombination mehrerer bis zahlreicher Genvarianten sehr komplexe Algorithmen nötig sind. So scheint es zumindest einen (Groß-)Versuch wert, an Leukozyten zu testen, inwieweit die von der Natur vorgenommene Verrechnung all dieser Faktoren im Transkriptom für Früherkennung, Diagnose und Therapie genutzt werden kann.

Prof. Harald Funke





Ihre Kommentare und Anregungen senden Sie bitte per E-Mail an info@trillium.de. Die Redaktion behält sich das Recht zur Kürzung vor.



Normalisierung oder Normalbereich? von G. Hoffmann
TR 2009 7(2):77

Patient	B07	A014	B28	A017	B06	B04	A06
GOT	22,8	9,0	6,8	131,3	3,1	48,4	-0,9
GPT	5,2	5,3	7,6	18,0	-0,7	4,3	-2,6
GGT	133,8	61,1	31,9	217,4	50,5	-0,6	0,2
Glucose	-5,6	4,0	2,4	-0,7	7,1	10,5	7,0
Krea	4,3	-0,9	15,7	-0,9	8,3	22,0	-0,9
Harnstoff	6,5	1,2	3,6	-1,1	24,7	5,2	2,4
Leuko	3,0	-0,8	0,0	-1,1	5,5	7,1	20,2
CRP	39,8	45,7	95,1	-1,8	163,0	35,9	174,1
Na	-0,2	-2,0	-2,9	1,6	-1,6	-0,7	-2,0
K	1,0	-1,7	2,0	-1,0	-2,0	1,3	-2,3
Ca	-0,3	-3,6		-0,4	-0,6	1,8	-2,0
Ery	-3,3	-2,5	-1,5	-0,6	-3,7	-1,6	-2,3
Hb	-2,5	-2,8	-1,5	-2,6	-4,7	-2,3	-6,0
Hk	-2,7	-2,1	-1,2	-1,7	-4,0	-1,6	-4,1

Natürlich hat diese Art der Darstellung Charme, durchsetzbar ist sie jedoch wahrscheinlich nicht. Viele Kliniker und auch Patienten, z. B. Diabetiker, brauchen „ihren“ Wert. Anders sieht es im Bereich von neuen Methoden und Verfahren aus; man kann hier durchaus neue Normalwerte lernen und auch umsetzen. Wichtiger erscheint mir aber der „Interventionswert“: Ab welchem Wert muss ge- bzw. behandelt werden – unabhängig von der Frage absolut oder relativ?

Dr. Oswald Sonntag, Eichenau

Die Frage ist doch, ob der Informationsgewinn nur durch die Farben, nur durch die Normalisierung oder erst durch die Kombination von beidem verbessert wird. Zur Mustererkennung reichen die Farben und bei der Interpretation der Messwerte sind Quotienten und Prozentzahlen zunächst einmal gewöhnungsbedürftig; man wird sie vermutlich im Kopf doch wieder in Absolutwerte umrechnen (vgl. € und DM). Ich würde gerne mehr darüber lesen.

Mag. Dr. Michael Hubmann, Feldkirch

Evolutionsbiologie im Genomzeitalter von C. Platzer
TR 2009 7(2):80-81

Wieder einmal ein ganz hervorragendes Heft. Da der Evolutionsbiologie seit langem mein persönliches Interesse gilt, hat mir der Artikel zum Darwinjahr von Frau Dr. Platzer ganz besonders gefallen. Glückwünsche an die Autorin.

Prof. Dr. Kurt Bauer, Wien

Hier die Meinung des Physikers und Nobelpreisträgers Werner Heisenberg, welchen ich als Student noch selbst erleben durfte, zum Thema *Gott und die Naturwissenschaften*: „Der erste Trunk aus dem Becher der Naturwissenschaft macht atheistisch; aber auf dem Grund des Bechers wartet Gott.“

Dr. Dr. Fritz-Georg Staber, München

Spitzenreiter des letzten Hefts

Neun Artikel der Juniausgabe erhielten in unserer Leserumfrage Noten mit einer 1 vor dem Komma, darunter:

- Zellen aus dem Bio-Tintenstrahl von Dr. Claudia Borchard-Tuch (Note 1,4)
- Evolutionsbiologie im Genomzeitalter von PD Dr. Cornelia Platzer (Note 1,6)
- Titelgeschichte: Krebsvorsorge und Früherkennung von Prof. Christopher Poremba und Prof. Georg Hoffmann (Note 1,7)
- IGLD-Bericht zur Immunogenetik und Transplantationsmedizin von PD Dr. Michael Spannagl (Note 1,8)
- Produktübersicht Durchflusszytometer von Dr. Thomas Nebe (Note 1,9)

Diese Beiträge stehen im Online-Archiv 2009 unter www.trillium.de zum kostenlosen Download bereit.

Das Tor zum Wissen

Seit August führt die Internet-Adresse www.trillium-report.de direkt auf unsere neue Plattform www.trillium.de.

Nachrichten

Veranstaltungen

Trillium-Report

Über Trillium Report

Bestellung

Mediadaten

Archiv

- Band 7 (1-4) 2009
- Band 6 (1-4) 2008
- Band 5 (1-4) 2007
- Band 4 (1-4) 2006
- Band 3 (1-4) 2005
- Band 2 (1-4) 2004
- Band 1 (1-2) 2003

Software

Sie finden dort u.a. ein komplettes Online-Archiv der Beiträge von 2003 bis 2007 sowie eine Auswahl von Beiträgen aus den Jahren 2008 und 2009. Geben Sie im Suchfeld als Begriff z.B. PCR ein und lesen Sie nach, was zu diesem Thema bisher erschienen ist (siehe auch Interna auf S. 154).