

Asthma: Die schwierige Suche nach den Ursachen

Was Asthma mit Public Health zu tun hat? Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter – nach dem letzten WHO Factsheet leiden mittlerweile 100 bis 150 Millionen Menschen an dieser Krankheit. Auch die Ausgaben zur Therapie sind enorm: Allein in Deutschland kostet die Behandlung jährlich rund 4,5 Milliarden DM. Kinder lassen mit der Schulleistung nach und sind nur begrenzt leistungsfähig. Erwachsene werden zu Berufs- und Wohnungswechsel gezwungen. Dazu ständig Medikamente und die psychischen Spätfolgen einer chronischen Erkrankung, bei der jeder Anfall lebensgefährlich werden kann.

Was das mit Genen zu tun hat? Dass Asthma häufig ein Familienschicksal ist, wusste man schon zur Zeit des römischen Kaiserhauses. Das „Rosen- und Heufieber“ in bestimmten Familien war den Mönchen des Mittelalters bekannt und gilt seit Beginn dieses Jahrhunderts durch Studien von Coca und Cooke belegt. Auch wenn sich bisher kein klarer Erbgang zeigen liess, so deuten doch Daten aus Zwillingsstudien und isolierten Bevölkerungen (wie auf der Atlantikinsel Tristan da Cunha) auf genetische Einflüsse hin. Ungefähr die Hälfte des Asthmarisikos wird durch Gene bestimmt.

Allerdings gibt es an der Existenz vieler umweltbedingter Faktoren kaum Zweifel. Allergene und Schadstoffexpositionen haben eine ungünstige Wirkung. Dazu scheint in der Schwangerschaft (oder Perinatalperiode?) eine frühe Interaktion mit dem Immunsystem stattzufinden, die später in allergische Reaktionen mündet. Anders als bei monogenen Erkrankungen gibt es bei komplexen Erkrankungen keine mehr oder weniger lineare Beziehung zwischen einer Genvariante und einem klinischen Symptom. Vielmehr wird nur die Disposition für eine bestimmten Reakti-

on vererbt, die erst in Kombination mit Umweltfaktoren plötzlich ein Krankheitsrisiko darstellt. Was wir suchen, ist also ein Gen, besser ein Set von Genen, welches die genetische Disposition ausmacht.

Warum interessieren uns die Gene bei komplexen Erkrankungen? Jedes neu identifizierte Gen ist ein potenzielles Ziel für eine somatische Gentherapie. Vielleicht noch wichtiger ist allerdings die Aufdeckung des Stoffwechselweges, in dem das Genprodukt – das Protein – eine Rolle spielt. Das gelingt seit kurzem durch Systeme, bei denen alle abgelesene Gene sowie alle Proteine in der Lunge nachgewiesen werden können. Asthma ist eine entzündliche Erkrankung der Bronchialwand. Das therapeutische Ziel ist eine langdauernde Hemmung der Entzündungsreaktion, die erheblich spezifischer und damit nebenwirkungsfreier als die klassische Kortisontherapie ist. Eine solche Substanz setzt allerdings die Kenntnis des molekularen Krankheitsablaufes in der Lunge voraus.

Was wissen wir bisher über die Asthma Gene? 1988 gelang einer Arbeitsgruppe in Oxford der damals spektakuläre Kopplungsbefund von Asthma mit einem Marker auf Chromosom 11. Die meisten Arbeitsgruppen konnten diesen Befund allerdings nicht reproduzieren, vermutlich wegen der genetischen Heterogenität des Krankheitsbildes. Seit Mitte der 90er Jahre wurden neun Studien veröffentlicht bei denen systematisch das ganze Genom abgesucht wurde. Von den dabei gefundenen Lokalisationen waren mindestens drei chromosomale Abschnitte gemeinsam, in denen nun die Suche auf Hochtouren weiter läuft. Da bisher nur in einer der drei Regionen die komplette Sequenz bekannt ist, werden die Daten des Humangenomprojektes dringend benötigt. Mehr als 30 akademische Gruppen, davon drei in Deut-

schland, forschen in diesem Bereich. Aber auch Pharmafirmen haben Forschungsetats in Millionenhöhe aufgelegt. Über hundert Übersichtsartikel, fast zehn Bücher und die Internet Datenbank cooke.gsf.de zeigen, wie schwierig die Suche nach den Asthmagenen ist. Wie lange sie noch dauern wird, kann im Augenblick wohl niemand abschätzen. Auch was es bedeuten wird, dass in Zukunft die Genvarianten bei jedem einzelnen bestimmt werden können, liegt noch im Dunkeln. Es wäre jedoch kurzfristig zu glauben, dass damit nur den Patienten geholfen werden kann: Justiz, Versicherungen und Arbeitgeber sind daran genauso interessiert. Leider gibt es gegen den Missbrauch genetischer Informationen kaum Vorkehrungen.

Dazu war die bisherige Förderung der Bundesregierung in diesem Forschungsbereich verschwindend gering. Da aber gleichzeitig Firmen die umstrittene Patentierung von Genen ermöglicht wurde, ist nicht schwer zu raten, wer in Zukunft die meisten Patente auf Gene haben wird und damit die Preise diktieren kann.

Über den Fortschritt der Biologie brauchen wir uns dabei wohl nicht so sehr den Kopf zu zerbrechen; es ist unglaublich, welche Fortschritte in den letzten Jahren erreicht wurden. Viel mehr wird unsere Zukunft davon abhängen, ob es uns gelingt, Forschungsergebnisse über die genetischen Grundlagen von Gesundheit und Krankheit in ein stimmiges Public Health Konzept zu integrieren, das allen nützt aber niemand schadet.

Matthias Wjst

Literatur beim Verfasser.

GSF- Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie
Gruppe Molekulare Epidemiologie
Ingolstädter Landstrasse 1
85758 Neuherberg/München
Tel: 089 / 3187-4565, Fax: 089 / 3187-3380
E-mail: m@wjst.de