



dbu

Deutscher Berufsverband der Umweltmediziner e.V.

Geschäftsstelle: Siemensstr. 26 A, 12247 Berlin
 Tel. /Fax +30/7715-484
 dbu@dbu-online.de - www.dbu-online.de

Genetische Polymorphismen: individuelle Suszeptibilität

Stoffwechselprodukte und von außen inkorporierte chemische Substanzen (sog. Xenobiotika) werden vom Organismus stets auf Brauchbarkeit und/oder Schädlichkeit überprüft. Fettlösliche Stoffe gelangen dabei leicht in den Organismus und werden zum Teil gespeichert, wasserlösliche Stoffe hingegen werden leicht über Leber und Niere ausgeschieden. Zur Eliminierung unerwünschter Stoffe ist deshalb meist die enzymatische Umwandlung fettlöslicher Substanzen in ihre wasserlösliche Form erforderlich. Dieser Vorgang wird wissenschaftlich „Biotransformation“ genannt, populärwissenschaftlich spricht man von „Entgiftung“.

Wie Abbildung 1 zeigt, läuft die Biotransformation in vier Phasen ab, wobei die Phasen 0 (Import) und III (Export) aus toxikologischer Sicht eine eher untergeordnete Rolle spielen.

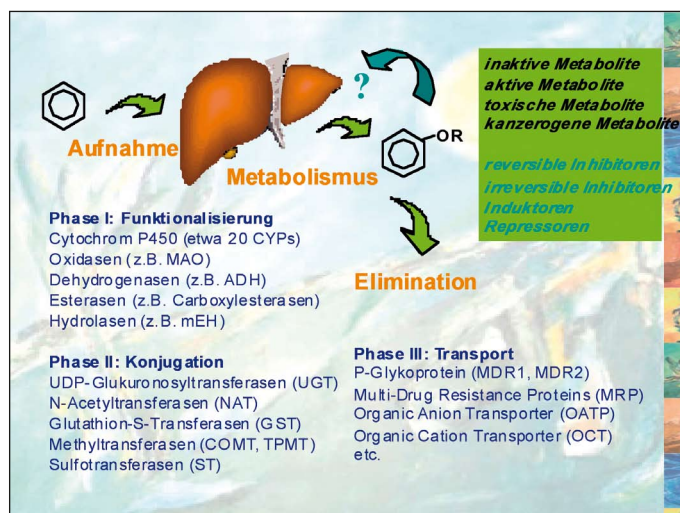


Abb. 2: Einzelne Schritte der Biotransformation.

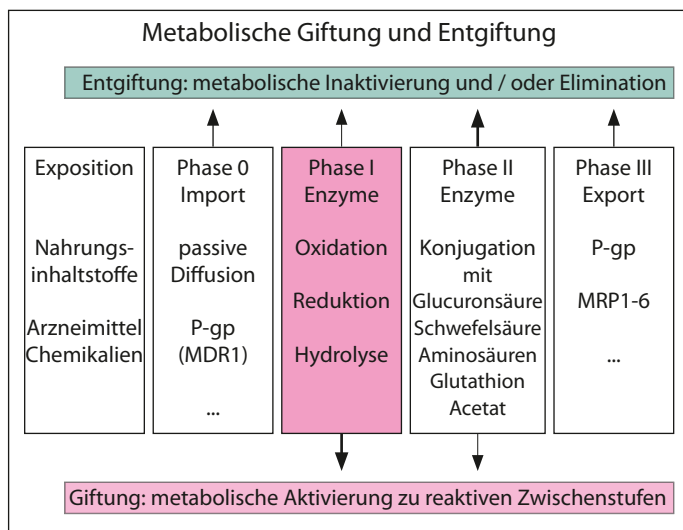


Abb. 1: Schematische Darstellung der Biotransformation.

In der Phase I erfolgt in der Regel die Funktionalisierung der Substanzen. Es entstehen Zwischenprodukte, die in Phase II an körpereigene Stoffe gebunden, d.h. konjugiert werden. In Phase III erfolgt die Elimination dann unter Einschaltung bestimmter Transporter.

Das Besondere der Phase I ist jedoch, dass die Intermediärprodukte sehr häufig hochreaktiv sind und dann wie Freie Radikale wirken. In Phase I kommt es somit vorübergehend zu einer „Giftung“, bevor dann in den Phasen II und III die eigentliche „Entgiftung“ erfolgt.

Die in den einzelnen Phasen wirksam werdenden Enzyme sind in ihrer Aktivität von ihren exprimierenden Genen abhängig. Diese sind sehr häufig einem sog. Genetischen Polymorphismus unterworfen, d.h. es existieren unterschiedliche Varianten im Code dieses Gens. Meist genügt der Austausch eines einzigen „Buchstabens“ in der Sequenz des Genabschnitts, ein sog. SNP (Single Nucleotid Polymorphism), um die Enzymaktivität deutlich zu verändern. Es ist auch von Bedeutung, ob der SNP nur auf einem elterlichen Genanteil (Allel) oder auf beiden vorhanden ist.

Definitionsgemäß spricht man von Genpolymorphismen, wenn die Varianten bei mehr als 1 % der Bevölkerungsgruppe vorkommen. Im Gegensatz zu den Mutationen werden die Polymorphismen nicht durch Schadstoffe „ausgelöst“!

Gensequenzen können auch mehrfach angelegt sein.

Dementsprechend kann die Enzymaktivität zwischen einzelnen Personen stark variieren:

- | | |
|-------------------------|----------------------------------|
| • Gendeletion | keine Enzymaktivität |
| • homozygot reduziert | stark reduzierte Enzymaktivität |
| • heterozygot reduziert | reduzierte Enzymaktivität |
| • normal | normale Enzymaktivität |
| • heterozygot erhöht | gesteigerte Enzymaktivität |
| • homozygot erhöht | stark gesteigerte Enzymaktivität |
| • Genduplikation | vielfache Enzymaktivität |

Bei verschiedenen Genen konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Substanzen stimulierend (induzierend) oder hemmend (inhibierend) auf die Genexpression bzw. Enzymaktivität wirken können.

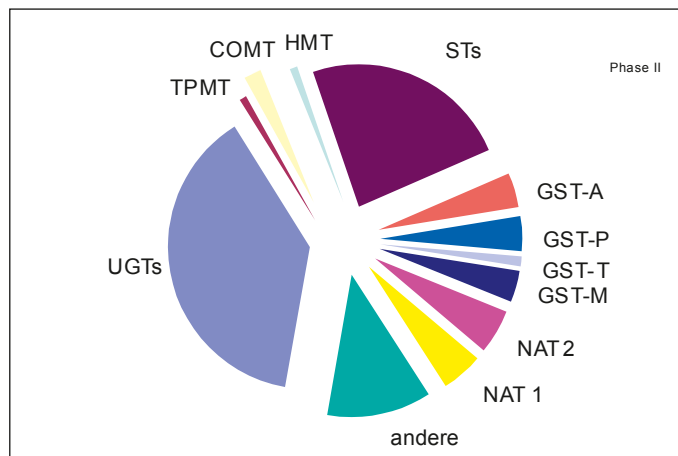


Abb. 4: Enzyme der Phase II.

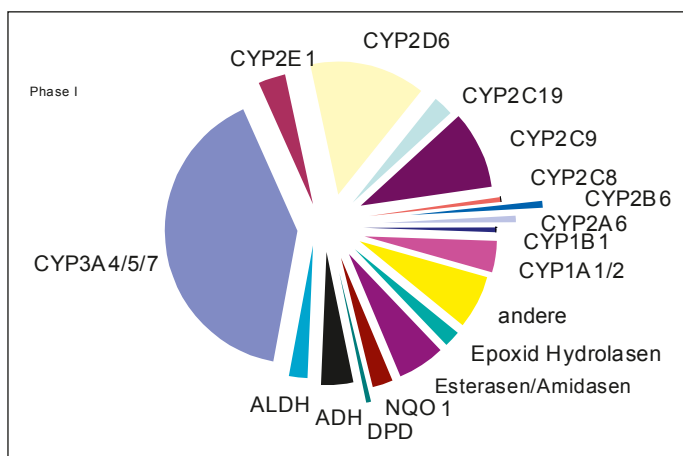


Abb. 3: Enzyme der Phase I.

In der Phase I ist vor allem die Familie der Cytochrome P450 wichtig, da sie nicht nur an der Eliminierung von Umweltschadstoffen, sondern auch wesentlich am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind.

In Phase II erfolgt die weitere „Entgiftung“ durch Kopplung, sprich Konjugation der Zwischenprodukte aus Phase I an körpereigene Substanzen. Der wichtigste Stoffwechselweg ist hierbei die Glutathionkonjugation durch die Glutathion-S-Transferasen GSTM1, GSTP1 und GSTT1 sowie die Acetylierung durch das Enzym N-Acetyltransferase 2 (NAT2).

Literatur:

BAMMANN, K., WAWRO, N. (2006): Die Einbeziehung genetischer Faktoren in Studien der Epidemiologie, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 49(10): 974-981.
 KIRCHHEINER, J., SEERINGER, A., BROCKMÖLLER, J. (2006): Stand der Pharmakogenetik in der klinischen Arzneimitteltherapie, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 49(10): 995-1003.
 SCHMIDTKE, J. (2006): Genetische Diagnostik in der Medizin, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 49(10): 982-988.
 SCHULZ, T. (2006): Toxikogenetik und Toxikogenomik, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 49(10): 1004-1010.

*Dr. med. Hans-Peter Donate, INUS-Medical
 Dr. rer. nat. Eckart Schnakenberg, IPGD*

Beitrittserklärung zum Deutschen Berufsverband der Umweltmediziner e.V.

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Mitglied: Ich bin als weitergebildeter Umweltmediziner diagnostisch und kurativ tätig (Jahresbeitrag € 120,-, bei Lastschrift € 108,-); | <input type="checkbox"/> mit Zusatzbezeichnung Umweltmedizin | <input type="checkbox"/> mit vergleichbarer Qualifikation |
| <input type="checkbox"/> Fördermitglied: Ich will den dbu bei der Erfüllung seiner Aufgaben unterstützen (Jahresbeitrag € 80,-, bei Lastschrifteinzug € 72,-). | <input type="checkbox"/> niedergelassen | <input type="checkbox"/> angestellt |

Name _____

Vorname _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

E-mail _____

Telefon _____ Fax _____

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

- Ich möchte in regionalen Arbeitsgruppen aktiv werden und stimme der Weitergabe meiner Adresse an andere Mitglieder zu.
 Ich bin mit der Weitergabe meiner Adresse an Patienten einverstanden.

Senden an: Geschäftsstelle des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner e.V., Siemensstraße 26 A, 12247 Berlin
 Fon / Fax: 030 - 7715484, E-Mail: dbu@dbu-online.de, Internet: www.dbu-online.de

