

## Genetische Polymorphismen bei chronischen Erkrankungen

Chronische Erkrankungen sind in der Regel durch chronische Entzündungen gekennzeichnet. Chronisch rezidivierende oder persistierende Regulationsstörungen der endokrino-neuro-immunologischen Ebene wiederum liegen in einer Überlastung der Detoxifikationskapazität begründet, was dann über oxidativen und nitrosativen Stress die chronische Inflammation auslöst.

Alle vom Körper über Haut, Lunge oder Magen-Darm-Trakt aufgenommenen Stoffe werden von unserem Organismus auf Brauchbarkeit geprüft und, je nach dem Ergebnis dieser Überprüfung, der Aufnahme oder der Elimination zugeführt. Fettlösliche Substanzen werden leicht aufgenommen, wasserlösliche leicht ausgeschieden.

Über die sog. Biotransformation werden die Stoffe biochemisch verändert. Der Fremdstoffmetabolismus verläuft dabei in vier Phasen und wird genetisch gesteuert.

Phase 0 regelt die Aufnahme, sozusagen den „Import“, Phase III die Ausfuhr, also den „Export“ von Stoffen. In Phase I werden die Substrate funktionalisiert und in Phase II zum Abtransport konjugiert.

Alle diese Stoffwechselschritte werden von Enzymen gesteuert, deren Substratspezifität nicht sehr hoch ist, d.h. ein bestimmtes Enzym ist am Metabolismus mehrerer Stoffe beteiligt und ein bestimmtes Substrat kann von mehreren Enzymen verstoffwechselt werden.

Sowohl bei der Aufnahme wie auch bei der Entsorgung werden membranständige Enzyme und Proteine wie p-Glykoproteine (MDR1, MDR2), Multi-drug-resistance Proteine (MRP) und Transportproteine (OATP, OCT) aktiv.

In der Funktionalisierungsphase (Phase I) wirken mikrosomale, sowohl hepatisch wie extrahepatisch angelegte Enzyme (Oxidasen, Cytochrom 450 Familie, Hydrolasen) sowie die nicht-mikrosomalen Dehydrogenasen und Esterasen. In dieser Phase entstehen neben inaktiven Metaboliten häufig auch aktive, teils toxische, teils kanzerogene Zwischenprodukte, die reaktiver sein können als die Ursprungssubstanzen. Man spricht deshalb auch von „Giftung“. In der Konjugationsphase (Phase II) wirken v.a. die mikrosomalen Glukuronosyl-Transferasen und Glutathion-S-Transferasen sowie die nicht mikrosomalen Acetyltransferasen, Methyltransferasen und Sulfotransferasen. In dieser Phase findet hauptsächlich die eigentliche „Entgiftung“ statt.

Ähnlich variationsreich wie die Kombination von Haar- und Augenfarbe, Nasenform, Körpergröße u. a. ist die Verträglichkeit von Fremdstoffen aus Nahrungsmitteln, Arzneimitteln und Chemikalien aus der Umwelt. Diese individuelle Suszeptibilität kommt dadurch zustande, dass nicht in jedem Menschen alle Gene, die die Bildung der „Entgiftungsenzyme“ codieren, in gleicher Form angelegt sind. Es existiert eine Fülle von Genvariationen, die meist als SNP's (Single Nucleotid Polymorphisms) oder kurz Snip's vorliegen. Wenn solche Punktmutationen häufiger als 1% einer Population betrifft spricht man von Polymorphismus.

Im Bereich des Fremdstoffmetabolismus führen solche Snip's zu Veränderungen in der Aktivität der gencodierten Enzyme. Ist die Gensequenz in beiden Allelen unverändert (Wildtyp) so folgt eine normale Enzymaktivität (der Träger des Gens ist dann ein „Extended Metabolizer oder EM). Ist nur ein Allel verändert ist die Enzymaktivität gemindert (Intermediate Metabolizer oder IM). Sind beide Allele verändert oder fehlt das Gen vollständig, so fehlt auch die Enzymaktivität (Poor Metabolizer oder PM). Einige Gene können auch mehrfach angelegt sein, so dass die codierten Enzyme eine höhere Aktivität aufweisen (Ultrarapid Metabolizer oder UM).

Dieser Polymorphismus ist vor allem in der Pharmakogenetik erforscht, doch gibt es auch genügend Hinweise über die Beteiligung dieser Genvariationen an der Entstehung von chronischen Multisystemerkrankungen (CMI = Chronic multisystem illnesses). Auch können Nahrungsmittelunverträglichkeiten mit diesem Polymorphismus erklärt werden. In der Umweltmedizin treffen häufig gleichzeitig Chemikaliensensitivität, Arzneimittelnebenwirkungen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten auf, die bei entsprechender Genanalyse leicht erklärbar wären.

Chronische Erkrankungen, besonders die mit schweren Verlaufsformen wie MCS, SLE oder Krebs, erfordern einen ganzheitlichen Ansatz sowohl in der Diagnostik wie auch in der Therapie. Wenn in der Onkologie oder der Rheumatologie Kombinationstherapien mit Chemotherapeutika wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen werden müssen, so ist oft die Regulationsfähigkeit bei dem Patienten nachhaltig gestört. Dies hätte vermieden werden können wenn beachtet worden wäre, dass die gesamte Kombination über ein einziges Enzym verstoffwechselt wird und der Polymorphismus des codierenden Gens nur eine ganz geringe oder gar keine Enzymaktivität zugelassen hat.

Ähnliche Betrachtungen gilt es auch bei umweltassoziierten Erkrankungen zu beachten. Für die Planung eines „individuell basierten“ Therapiekonzeptes hat die Kenntnis der Genpolymorphismen im Fremdstoffwechsel der an chronischen Krankheiten leidenden Patienten einen gleich hohen Stellenwert wie Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren.



Dr med. Hans-Peter Donate  
Facharzt für Allgemeinmedizin - Umweltmedizin  
Leiter der Abt. für Umweltmedizin  
INUS Medical Center, Furth im Wald