

Prof. Dr. med. Jürgen Brockmüller
Professor für Klinische Pharmakologie
Abteilung Klinische Pharmakologie (Forschungsschwerpunkt Pharmakogenetik)
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Bedeutung erblicher Polymorphismen bei der multiplen Chemikaliensensibilität

Angeborene erbliche Varianten mit einer Häufigkeit über ein Prozent werden als Polymorphismen bezeichnet. Es gibt im menschlichen Genom wahrscheinlich mehr als 3 Millionen derartiger Polymorphismen, also Gen-Orte, an denen sich Personen auch innerhalb einer ethnischen Gruppe unterscheiden. Die pharmakogenetische Forschung der letzten Jahrzehnte hat viele Belege dafür erbracht, dass einige dieser genetischen Polymorphismen Ursache sein können, warum einige Menschen auf Fremdstoffe oder physikalische Reize wie Lärm oder Strahlung oder auch auf bakterielle oder virale Erreger besonders empfindlich ansprechen, während es auch andere Untergruppen in der Bevölkerung gibt, die wenig empfindlich oder sogar besonders unempfindlich sind.

Diese individuellen Unterschiede sollten bei der Ableitung von Grenzwerten für Arbeitsplatz und Umwelt berücksichtigt werden. Natürlich sollten diese Grenzwerte auch den empfindlichen Untergruppen in der Bevölkerung gerecht werden. Auch wird derzeit weltweit geprüft, in welchem Umfang zum Beispiel die Auswahl und Dosis von Medikamenten nach der individuellen Disposition hinsichtlich der genetischen Polymorphismen angepasst werden sollte.

Diese Fakten dürfen allerdings nicht missverstanden werden: Eine individuelle genetische Ausstattung, etwa ein Mangel an Glutathion-S-Transferase M1, ist ein Risikofaktor, bei Belastung mit Tabakrauch oder bei berufsbedingter Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen an bestimmten Krankheiten zu erkranken. Jedoch ist diese Risikoerhöhung in den meisten Fällen nur sehr gering. Meist sehen wir hier relative Risiken bzw. *Odds Ratios*, die im Bereich zwischen 1,2 und 4 liegen. Derartige Risiken sind für die Gesamtbevölkerung zwar relevant, können aber mit gegenwärtigem Wissen kaum verwendet werden, um individuelle Empfehlungen zu geben. Damit sind viele der genetischen Polymorphismen auch nicht geeignet, zur individuellen Diagnose einer multiplen Chemikalienempfindlichkeit beizutragen. Dazu ist sowohl die test-statistische Spezifität als auch die Sensitivität dieser biologischen Marker zur Voraussage von Erkrankungen zu gering.

Es ist aber in der Tat in Zukunft denkbar, dass aus der Entdeckung weiterer Polymorphismen, die zu einem höheren Risiko führen, oder auch aus der Identifizierung von Polymorphismus-Mustern, also Kombinationen diverser für sich allein nur gering wirkender Polymorphismen, individuelle Empfehlungen gegeben werden, zum Beispiel bestimmte Belastungen zu vermeiden oder bestimmte Maßnahmen zu Krankheitsprophylaxe durchzuführen. Wesentlich sind hier zuverlässige Daten aus Untersuchungen, die von unterschiedlichen Untersuchern an unterschiedlichen Gruppen von Menschen replizierbar sein müssen, und zu einer derartigen Absicherung dient auch die gegenwärtige Studie „Untersuchungen zur Suszeptibilität und Differentialdiagnose bei multipler Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS)“.

Im Rahmen dieser vom Umweltbundesamt geförderten Studie haben wir eine Reihe von Polymorphismen in Genen gemessen, die für die Bildung reaktiver Substanzen aus Fremdstoffen verantwortlich sind oder die eine Entgiftung bzw. Detoxifikation reaktiver Fremdstoff-Folgeprodukte katalysieren oder die Entzündungsreaktionen vermitteln können.

Auf der Seite der Enzyme, die aus Fremdstoffen chemisch reaktive und damit toxische Metabolite bilden können, wurden Polymorphismen im Gen der Myeloperoxidase und im Gen des Enzyms Zytochrom-P450-1A1 gemessen.

Auf der Seite der detoxifizierenden Enzyme, also Enzyme, die in der Lage sind, insbesondere oxidativen Schäden vorzubeugen, wurden die Glutathion-S-Transferasen M1 und T1, die Arylamino-N-Azetyltransferase Typ 1, die Glukuronosyltransferase Typ 1A1 sowie die Paraoxonase gemessen. Seitens der Mediatoren von Entzündungsreaktionen haben wir eine Reihe von Genen untersucht, die ebenfalls mit besonderer Empfindlichkeit einhergehen könnten.

Dazu gehört ein Glutaminsäure237/Glycin Polymorphismus im IgE-Rezeptor vom Untertyp Epsilon 1B, dazu gehören Genvarianten in der Promotorregion der Zytokine Interleukin 10, Interleukin 13 und Tumor-Nekrosefaktor, die für die Freisetzung der Zytokine bei Umweltbelastung verantwortlich sein können und dazu gehören der Rezeptor für das Interleukin 4, der so genannte Toll-like-Rezeptor Typ 4 und die Protease ADAM33 - alles diese sind Genvarianten, für die bereits harte Daten vorliegen, dass sie mit der Entwicklung einer besonderen Überempfindlichkeit zum Beispiel der Atemwege in Verbindung stehen. Darüber hinaus wurden Polymorphismen im hochaffinen Serotonin-Transporter, nämlich ein so genannter 17-Basenpaar-VNTR-Polymorphismus und eine 44-Basenpaar-Deletion, gemessen, die für den Transport des Entzündungsmediators und Neurotransmitters Serotonin sowohl in peripheren Organen als auch im Zentralnervensystem von Bedeutung sind.

Die Untersuchung der Probanden ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Der Abschlussbericht wird in Kürze vorgelegt.