

Presseinformationen

**zu ausgesuchten Forschungsprojekten aus dem
Programm der Medizinischen Genomforschung
anlässlich der**

2. Jahrestagung des Nationalen Genomforschungsnetzes

**vom 26. bis 28. November 2009
im Henry-Ford-Bau der
Freien Universität Berlin**

Inhaltsverzeichnis

Das Nationale Genomforschungsnetz im Programm der Medizinischen Genomforschung	3
KRANKHEITSGEBIET: KREBS	
Therapeutika-Resistenz bei Brustkrebs: Molekulare Mechanismen und neue Ansätze für die Behandlung	8
<i>IG Cellular Systems Genomics, PD Dr. Wiemann</i>	
Die Rolle von MicroRNAs in der Pathogenese des Neuroblastoms und ihre potentielle Therapeutische Bedeutung	10
<i>IG Neuroblastom, Prof. Dr. Eggert</i>	
Das 1000-Genome Projekt – Die Erstellung eines Kataloges der Unterschiede im menschlichen Erbmateriale	13
<i>IG Mutanom, Prof. Dr. Lehrach</i>	
KRANKHEITSGEBIET: ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	
Alzheimer Pathologie kann durch Prionen-ähnlichen Mechanismus ausgelöst werden, ist aber nicht ansteckend wie BSE	15
<i>IG Alzheimer, Prof. Dr. Riemenschneider</i>	
Parkinson-Erkrankung: Genetische Risikofaktoren entdeckt	17
<i>IG Parkinson, Prof. Dr. T. Gasser</i>	
KRANKHEITSGEBIET: UMWELTBEDINGTE ERKRANKUNGEN	
Auf dem Weg zur besseren Behandlung chronischer Entzündungskrankheiten	19
<i>IG Umweltnetz, Prof. Dr. Stefan Schreiber</i>	
KRANKHEITSGEBIET: HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN	
Identifizierung eines neuen Biomarkers und Progressors der chronischen Niereninsuffizienz	21
<i>IA Herzerkrankungen bei Niereninsuffizienz, Prof. Dr. Jankowski</i>	
Neue genetische Ursache für Herzschwäche entdeckt	23
<i>IG Herzversagen, Prof. Dr. Katus</i>	
KRANKHEITSÜBERGREIFENDE PROJEKTE	
Diminuendo - Mausmodell liefert neuen Erklärungsansatz für die Entstehung von Schwerhörigkeit	25
<i>IG Mauslinik, Prof. Dr. Hrabé de Angelis</i>	
Untersuchungen am Mausmodell liefern erstmals konkrete Hinweise auf menschliche Sprachentwicklung	27
<i>IG Mauslinik, Prof. Dr. Hrabé de Angelis</i>	

Therapeutika-Resistenz bei Brustkrebs: Molekulare Mechanismen und neue Ansätze für die Behandlung

IG Cellular Systems Genomics, PD Dr. Wiemann

Wissenschaftler des NGFN-Verbundes Cellular Systems Genomics arbeiten an der Erforschung der Ursachen von Resistenzen gegen Therapien, die im Verlauf von Tumorerkrankungen häufig auftreten und meist mit einer schlechten Prognose verknüpft sind. Durch die Aufklärung von molekularen Mechanismen sollen Verbesserungen in der Diagnose und Prognose von Brustkrebs, und insbesondere in der Behandlung dieser häufigen Krebserkrankung erzielt werden.

Mit ca. 1,4 Million Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen (1). Trotz der erfolgreichen Entwicklung von neuen Therapien (z.B. Herceptin/Trastuzumab) ist die Mortalität hoch, insbesondere weil Tumore häufig Resistenzen gegen Therapeutika besitzen oder im Laufe der Therapie entwickeln. Die Erforschung der molekularen Ursachen und Mechanismen, wie Tumore die Wirkung von Substanzen überkommen lernen, ist daher ein zentrales Thema in der modernen Krebsforschung. So sollen verbesserte Ansätze für die Diagnose und Prognose (Marker) und insbesondere neue Zielmoleküle für die Therapie identifiziert werden.

Der NGFN-Plus Verbund Genomanalyse zellulärer Systeme (IG-Cellular Systems Genomics - <http://www.igcsg.de>) ist ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der Europäischen Molekularbiologischen Laboratoriums (EMBL), des Max-Planck-Instituts für Molekulare Genetik und der Heidelberger Universitäts-Frauenklinik. In diesem Verbund werden Mechanismen untersucht, die ursächlich mit der Resistenzentwicklung von Brustkrebs verknüpft sind (2). Das Wissen um diese Mechanismen soll gezielt in die Entwicklung von neuen Ansatzpunkten für verbesserte Therapien umgesetzt werden, und dadurch als Grundlage dienen, zukünftig Brustkrebs noch erfolgreicher behandeln zu können.

Wissenschaftler verschiedener Disziplinen forschen daher in dem Verbund gemeinsam daran, die Wege zu verstehen wie Tumorzellen miteinander und mit ihrer Umgebung kommunizieren, und wie diese Signale in das Wachstum und die Verbreitung der Tumorzellen umgesetzt werden. Dazu werden diese Prozesse zunächst in zellulären in-vitro Systemen untersucht, und schließlich mithilfe von Patientenproben auf ihre Relevanz im Tumorgeschehen überprüft.

Das HER2/Neu Protein, ein Rezeptormolekül, hilft solche Signale zu erkennen und in die Tumorzellen weiter zu leiten. Dieses Protein ist Bestandteil eines zentralen Signal-Netzwerks bei Brustkrebs, aber auch bei anderen Tumoren (z.B. Glioblastom, Lungenkrebs). Das 2000 zum ersten Mal in Europa zugelassene Herceptin/Trastuzumab richtet sich unmittelbar gegen dieses Protein und verringert seine Aktivierbarkeit. Während der Therapie „lernen“ Tumorzellen jedoch diesen Effekt zu umgehen, und reagieren dann nicht mehr auf diese anfänglich sehr erfolgreiche Therapie.

Im IG-CSG arbeiten Frau Dr. Ulrike Korf, Herr Dr. Özgür Sahin und Kollegen nun daran, diese Prozesse auf molekularer Ebene zu verstehen. Dazu werden die zellulären Regelkreise aufgedeckt, die zur Aktivierung des Signal-Netzes beitragen. Tumore wie auch umgebende Körperzellen produzieren lösliche Liganden, die für die Aktivierung von Rezeptormolekülen erforderlich sind. Ulrike Korf untersucht den Einfluss dieser Liganden auf die differentielle Aktivierung von Rezeptoren, um feststellen, welche Liganden es den Zellen ermöglichen, die Wirkung von spezifischen Therapeutika zu umgehen und eine Metastasierung von Tumoren zu unterstützen. Sind die Signale erst im Zellinnern angekommen, werden sie über eine Kaskade von weiteren Proteinen weitergeleitet und verstärkt. Frau Korf entwickelt hier Technologien mit denen die an der Regelung beteiligten Proteine quantitativ erfasst werden können, und liefert damit die Grundvoraussetzung, Wirkungen auf das System zu messen.

Während lange Zeit vermutet wurde, dass die Regulation dieser Kaskaden hauptsächlich auf der Ebene von Proteinen/Eiweißen basieren würde ist inzwischen klar, dass auch andere grundlegende molekulare Mechanismen am Werke sind und die Regelung wesentlich komplexer ist als früher gedacht. Daher befasst sich Herr Sahin mit kleinen RNAs (miRNA), die erst kürzlich als wichtige Moleküle in der Feinregulation von zellulären Mechanismen, wie Zellwachstum und Metastasierung, entdeckt wurden. Solche Moleküle könnten sich daher unmittelbar sowohl als diagnostische Marker als auch für neue Therapieansätze eignen. Im IG-CSG werden insbesondere solche RNAs identifiziert, die in der Resistenz und der Metastasierung von Brustkrebs involviert sind. Zunächst werden Zellmodelle entwickelt und untersucht, um gewonnene Erkenntnisse im Anschluss in Patientenproben zu verifizieren. Kürzlich fand die Gruppe von Herrn Sahin eine solche kleine RNA, die mit der HER2/Neu korrelierten Metastasierung assoziiert ist, und die einen möglichen Ansatzpunkt für Therapien sein könnte.

Sowohl Frau Korf als auch Herr Sahin stellen ihre neuesten Ergebnisse in Vorträgen im Rahmen der Projektleitertagung des NGFN vor. Der Fortschritt auch der anderen Projekte im IG-CSG werden zudem in einer Vielzahl von Postern präsentiert und diskutiert. Die IG-CSG liefert damit einen wichtigen Beitrag zum Erfolg des Programms der Medizinischen Genomforschung sowie zur NGFN-Jahrestagung 2009, und trägt zur Bedeutung und internationalen Sichtbarkeit des NGFN bei.

Referenzen

- (1). International Agency for Research on Cancer (2008), eds. Boyle P & Levin B (World Health Organization, Lyon).
- (2). Sahin, O und Wiemann, S (2009) Functional Genomics and Proteomics approaches to study the ERBB-network in cancer. FEBS Letters 583 (11): 1766-71.
- (3). Korf, U; Löbke, C; Sahin, O et al. (2009) Reverse phase protein arrays for application-oriented cancer research. Proteomics Clin. Appl. 3: 1140-50.

Kontakt

Teilprojektleiter: Dr. Ulrike Korf und Dr. Özgür Sahin (DKFZ, Abteilung Molekulare Genomanalyse)
Kordinatorator: PD Dr. Stefan Wiemann (DKFZ, Abteilung Molekulare Genomanalyse)

Die Rolle von MicroRNAs in der Pathogenese des Neuroblastoms und ihre potentielle therapeutische Bedeutung

IG Neuroblastom, Prof. Dr. Eggert

Das Neuroblastom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Mittels aktueller Methoden wie quantitativer PCR und "Next Generation" Sequenzierung konnten Wissenschaftler kurze, hoch konservierte, nicht kodierende RNAs, sogenannte microRNAs identifizieren, welche von zentraler Bedeutung für die Neuroblastomentstehung sind. Genetisch veränderte Mäuse werden nun eingesetzt, um die Bedeutung bestimmter microRNAs im Gesamtorganismus und für die Neuroblastomentstehung weiter zu untersuchen.

Das Neuroblastom ist neben Hirntumoren der häufigste solide Tumor des Kindesalters. Die kürzlich entdeckten microRNAs sind kurze RNAs, welche die Stabilität von mRNAs und deren 'Übersetzung' in Proteine regulieren. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass eine einzige microRNA so die Expression hunderter Proteine reguliert, und microRNAs insbesondere für die Kontrolle von Differenzierungs- und Entwicklungsvorgängen wichtig sind. Andererseits ist die Deregulation von microRNAs ein wichtiger Schritt bei der Entstehung von Krankheiten, insbesondere bösartiger Tumoren. Im Rahmen des NGFNplus untersucht die Gruppe um Dr. med. Johannes H. Schulte die Bedeutung von microRNAs im Neuroblastom. Dazu wurde zunächst die Expression aller bekannten microRNAs mittels quantitativer PCR untersucht. Außerdem wurde

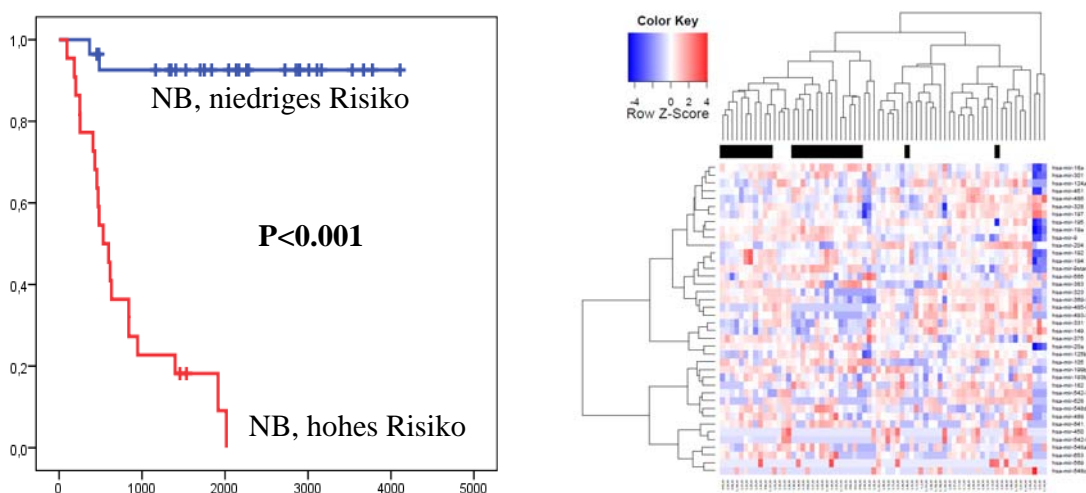
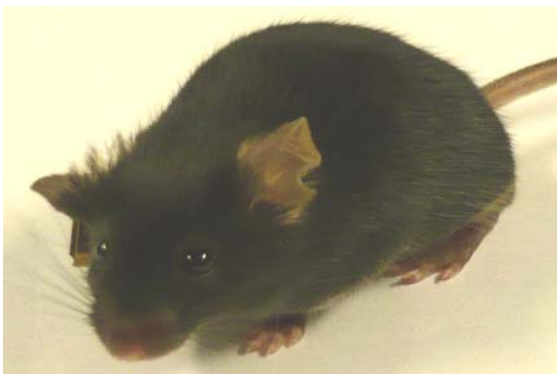


Abb. 1: Anhand einer komplexen Signatur (rechts) der Expression bestimmter microRNAs lässt sich mittels bioinformatischer Methoden der Verlauf einer Neuroblastomerkrankung sehr genau vorhersagen: Während nahezu alle Patienten mit der Vorhersage „niedriges Risiko“ ohne Rückfall überleben, erleiden die meisten Patienten mit der Vorhersage „hohes Risiko“ einen Rückfall. Diese Information könnte dazu genutzt werden, Patienten entsprechende ihres Risikos z.B. mit mehr oder weniger Chemotherapie zu behandeln.

ein Teil der untersuchten Neuroblastome mittels ‚Next Generation‘-Sequenzierung analysiert, einer Methode die neben der absoluten Quantifizierung der RNAs auch die Entdeckung neuer RNAs sowie bestimmter, nachträglicher RNA Modifikationen erlaubt. Mit diesen Methoden konnte nicht nur eine microRNA-Expressionssignatur definiert werden, welche eine sehr genaue Vorhersage der Aggressivität des einzelnen Tumors, und damit eine genaue Anpassung der Therapieintensität erlaubt, sondern es wurden auch einzelne microRNAs identifiziert, die aufgrund ihrer Expressionssignatur von großer funktioneller Bedeutung für die Tumorbilogie des Neuroblastoms sein könnten (Abb. 1). Zu diesen microRNAs zählen die in Neuroblastomen mit schlechter Prognose überexpressierten microRNAs des miR-17-92 Clusters, der miR-181 Familie und die microRNAs miR-221/222, aber auch die in aggressiven Neuroblastomen herunterregulierten microRNAs miR-34a, miR-542-5p und miR-628. Diese miRNAs wurden und werden nun auf ihre funktionelle Bedeutung in Zellkulturmodellen untersucht. Außerdem werden mit bioinformatischen und proteomischen Methoden die von diesen microRNAs regulierten Proteine identifiziert. Zur weiteren Analyse dieser microRNAs im Gesamtorganismus wurden bereits Mäuse hergestellt, denen die miR-221/222 oder die miR-34a fehlt. Diese Mäuse sind lebensfähig und erscheinen, zumindest auf den ersten Blick, normal. Um auch kleinere phänotypische Veränderungen dieser Mäuse zu entdecken, werden diese Mäuse zur Zeit in der ‚German Mouse Clinic‘ umfassend untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird zum ersten male überhaupt die Bedeutung einer einzelnen microRNA im Gesamtorganismus strukturiert und gesamtheitlich erfasst. In einem weiteren Untersuchungsschritt werden die miR-221/222 oder miR-34a defizienten Mäuse mit einer Mauslinie gekreuzt, welche aufgrund einer genetischen Veränderung Neuroblastome entwickelt. So soll der Einfluss dieser miRNAs auf das Auftreten von Neuroblastomen in diesem Modell untersucht werden. In einem abschließenden Experiment sollen dann Varianten o.g. Mauslinien verwendet werden, bei denen sich die microRNAs miR-221/222 erst im Verlauf durch Gabe des Medikaments Tamoxifen entfernen lassen. Durch die Entfernung dieser microRNAs zu einem Zeitpunkt, an dem sich bereits Neuroblastome in den Mäusen entwickelt haben, kann eine gegen miR-221/222 gerichtete Therapie simuliert und ihre Effizienz untersucht werden (Abb. 3).

miR-221/222^{-/-}



wt

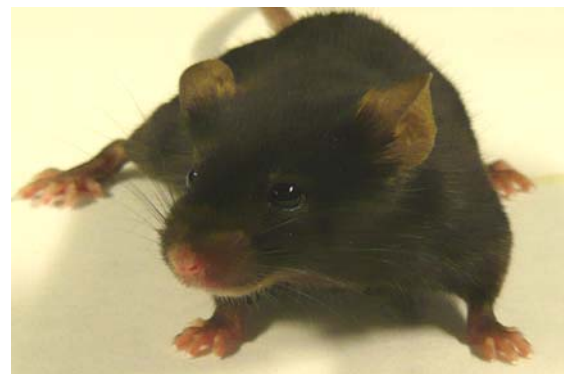


Abb. 2: Mäuse, denen die miR-221/222 fehlt (links) weisen äußerlich keine Unterschiede zu normalen Kontrolltieren (rechts) auf.

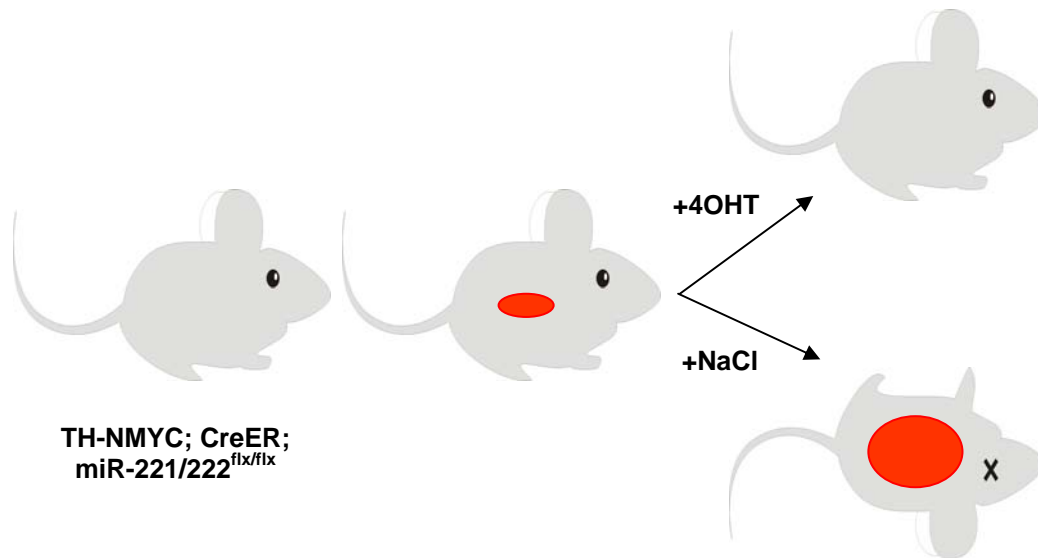


Abb. 3: In späteren Untersuchungen sollen Mäuse, in denen die miR-221/222 durch Tamoxifengabe („4OHT“) entfernt werden kann mit Mäusen verkreuzt werden, die spontan Neuroblastome entwickeln. In diesem Experiment soll die miR-221/222 erst nach Wachstum von Neuroblastomen (hier rot illustriert) durch Tamoxifengabe entfernt werden. So kann eine miRNA-221/222 gerichtete Therapie simuliert und deren Effektivität nachgewiesen werden.

Kontakt:

Dr. med Johannes H. Schulte
Prof. Dr. med. A. Eggert

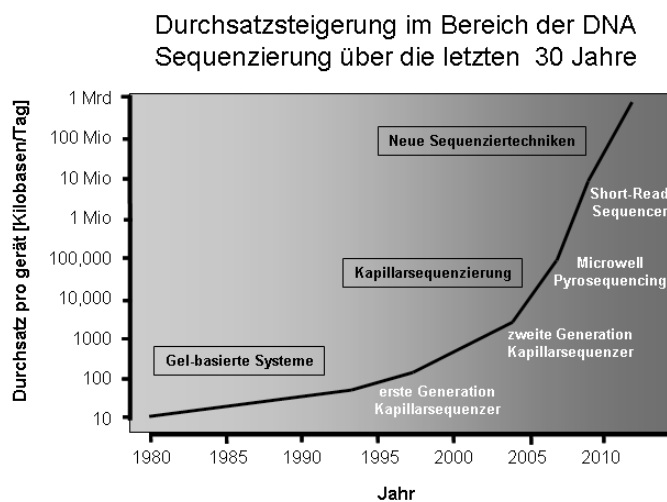
Das 1000-Genome Projekt – Die Erstellung eines Kataloges der Unterschiede im menschlichen Erbmateriale

IG Mutanom, Prof. Dr. Lehrach

Die Analyse der Unterschiede im Erbmateriale verschiedener Individuen ist Ziel des internationalen 1000 Genome-Projekts, an dem das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik aus Berlin beteiligt ist. Die Ergebnisse werden Genetikern und Medizinern helfen, mehr über die Rolle einzelner Varianten bei der Entstehung von Krankheiten zu erfahren.

Seit Abschluss des Humangenomprojektes im Jahre 2003, das fast 13 Jahre dauerte, hat die Sequenzieretechnologie große Fortschritte gemacht (Abb. 1). Inzwischen sind neue Technologien verfügbar, die es erlauben, in kurzer Zeit und zu einem Bruchteil der früheren Kosten das Erbmateriale einzelner Individuen detailliert zu charakterisieren. 99% der Gene sind bei allen Menschen identisch. Nur 1% des gesamten Erbmateriale variiert zwischen verschiedenen Personen. Wissenschaftler interessieren sich jedoch vor allem für die Unterschiede, da diese nach bisherigem Wissen für die individuelle Empfänglichkeit gegenüber Krankheiten, Medikamenten und Umwelteinflüssen verantwortlich sind. Die Erstellung einer genauen Karte solcher

Unterschiede im Erbmateriale verschiedener Individuen ist Ziel des internationalen 1000 Genome-Projekts (<http://www.1000genomes.org>), das im Januar 2008 mit Beteiligung der USA, Großbritanniens und Chinas begonnen wurde. Im August 2008 wurde das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik aus Berlin als bisher letzter Partner in das internationale Konsortium aufgenommen. Ermöglicht wurde dies durch Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, welches dieses Projekt im Rahmen des Programms "Integrierte Verbände der medizinischen Genomforschung NGFN-Plus" mit insgesamt 4,9 Millionen Euro fördert.



Modifiziert nach MR Stratton *et al. Nature* 458, 719-724 (2009)

Abb. 1: Durchsatzsteigerung bei der DNA Sequenzierung

Das 1000-Genome-Projekt baut auf Daten des HapMap-Projektes auf, die die Grundlage für die erste Karte von Variationen im Humangenom lieferten. Weiterführend sollen nun möglichst sämtliche, auch seltenere Varianten im menschlichen Genom aufgespürt werden, da erwartet wird, dass Varianten mit einem Vorkommen in der Bevölkerung von 1 % und weniger eine größere Bedeutung als Suszeptibilitätsfaktoren für häufige Erkrankungen haben, als die, die

durch das HapMap Projekt identifizierten häufig vorkommenden Varianten. Dafür wird das Erbgut von mindestens 1200 einzelnen Personen analysiert, die unterschiedlichster ethnischer Herkunft sind. Am MPI-MG werden zum Beispiel die genetischen Informationen von Personen aus Europa, Amerika, Afrika und Asien entschlüsselt. So kommen die Proben u.a. aus Großbritannien, Finnland, der Toskana, aus Mexiko, aus Nigeria und Ostafrika, Japan und China. Die Forscher gehen davon aus, dass die gewonnenen Erkenntnisse Aussagen zur Rolle der einzelnen Variationen bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Störungen des Herz-Kreislaufsystems zulassen.

Der Zeitplan ist ehrgeizig, Ende 2010 soll das Projekt abgeschlossen sein. Während der Pilotphase in den ersten zehn Monaten des Projektes ist die Sequenziertiefe bestimmt worden, d.h. es wurde bestimmt, wie oft jedes einzelne Gen sequenziert werden muss, um das Auffinden von seltenen Varianten sicher zu stellen. 75 Milliarden DNA-Basen mussten innerhalb von 10 Wochen am MPI-MG sequenziert werden, die Voraussetzung für die Aufnahme in das Konsortium. In der derzeit laufenden Produktionsphase des Projektes sollen ca. 700 Milliarden Basen allein im MPI-MG sequenziert werden - insgesamt werden es etwa 20.000 Milliarden Basen sein. Die erzeugten Daten werden in öffentliche Datenbanken eingespeist und stehen der wissenschaftlichen Fachwelt zur Verfügung.

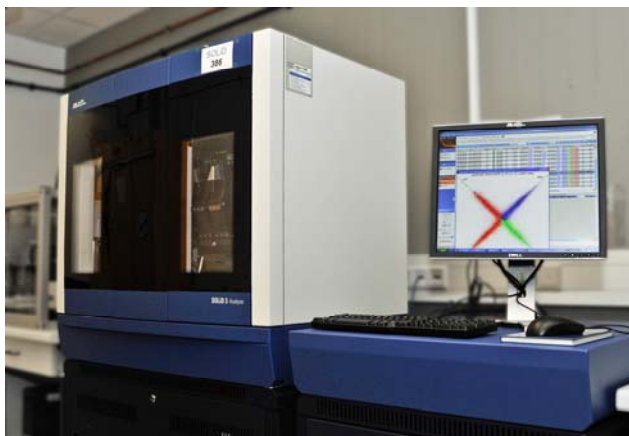


Abb. 2: Ein Sequenziergerät der neuen Generation

Es wird jetzt schon deutlich, dass hiermit eine universelle Grundlage für die zukünftige krankheitsorientierte Genomforschung geschaffen wird. Gegenwärtig befinden sich mehrere Projekte in der Startphase, die auf der vergleichenden Genomsequenzierung von Patientenkohorten basieren. Das MPI-MG ist unter Leitung von Hans Lehrach z.B. am Internationalen Cancer Genome Consortium (<http://www.icgc.org>) und am gEuvadis Projekt (<http://www.GENVADIS.eu>) beteiligt, aber auch am Treat1000-Projekt (<http://www.treat1000.org>), das neue Möglichkeiten für eine personalisierte Medizin schaffen soll. Für die deutsche Forschungslandschaft ist es essentiell, sich an solchen internationalen Schlüsselprojekten zu beteiligen, da dadurch die Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands auf dem Gebiet der krankheitsorientierten Genomforschung gestärkt wird.

Projektleiter

Hans Lehrach, Ralf Sudbrak: Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPI-MG), Berlin-Dahlem
weitere beteiligte Wissenschaftler: Alexej Soldatov, Ralf Herwig, Bernd Timmermann

Weitere beteiligte Sequenzierzentren und Firmen

Wellcome Trust Sanger Institute, UK; Washington University in St. Louis, USA; Broad Institute, USA; Baylor College of Medicine, USA; Beijing Genomics Institute, China; Roche Applied Science; Applied Biosystems; Illumina

Alzheimer Pathologie kann durch einen Prionen-ähnlichen Mechanismus ausgelöst werden, ist aber nicht ansteckend wie BSE

IG Alzheimer, Prof. Dr. Riemenschneider

Geringste Mengen extern zugeführter fehlgefalteter Eiweiß-Moleküle können im Gehirn von Mäusen eine Kaskade von Eiweißfehlfaltungen und -ablagerungen auslösen, ähnlich wie sie bei der Alzheimer-Erkrankung beschrieben sind. Allerdings nur, wenn das Gehirn in unmittelbaren Kontakt mit diesen fehlgefalteten Eiweißen kommt und nicht, wenn diese Eiweiße via Nahrung oder Blut aufgenommen werden. Zu diesem Ergebnis kamen NGFN-Wissenschaftler des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung in einer aktuellen Studie.

Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es im Gehirn zu zwei auffälligen Veränderungen: Zum einen entstehen sogenannte Plaques aus fehlgefaltetem und aggregiertem Amyloid-beta-Eiweiß. Zum anderen entstehen neurofibrilläre Tangles in den Nervenzellen, die aus fehlgefaltetem und aggregiertem Tau-Eiweiß bestehen. Obwohl die Demenz vom Alzheimer-Typ die häufigste Demenzerkrankung darstellt, ist die Ursache der meisten Erkrankungsfälle noch immer ungeklärt. Bereits vor drei Jahren hat die Arbeitsgruppe um Prof. Mathias Jucker (HIH) gezeigt, dass fehlgefaltetes Amyloid-beta-Eiweiß selbst in geringen Mengen die Plaque-Bildung bei Mäusen auslösen kann, wenn es einem gesunden Gehirn von außen zugeführt wird (Meyer-Lühmann et al., Science, 2006). Vor kurzem konnte eine Forschergruppe aus Basel zusammen mit den Tübinger Kollegen zeigen, dass das gleiche Prinzip auch für die Entstehung von neurofibrillären Tangles gilt (Clavaguera et al., Nature Cell Biology, 2009). Damit verhalten sich sowohl Amyloid-beta als auch das Tau-Eiweiß im Prinzip ähnlich wie Prionen: Auch diese können zelleigene, an sich harmlose Eiweiße dazu bringen, ihre Struktur zu verändern und sich zusammenzulagern und dadurch die Gehirnfunktionen stören.

In der aktuellen Studie des HIH untersuchte Erstautorin Yvonne Eisele, ob Plaques im gesunden Gehirn auch induziert werden können, wenn die fehlgefalteten Eiweiße nicht direkt ins Gehirn gelangen, sondern anderweitig in Kontakt mit dem Körper kommen. Hierbei wurden orale, intravenöse, intranasale und intraokulare Gaben im Versuch mit Mäusen untersucht. Es zeigte sich, dass hierdurch keine Amyloid-beta-Plaques im Gehirn ausgelöst werden. Zumindest nicht mit den verwendeten Konzentrationen und Inkubationsdauern, die in Anlehnung an die benötigten Mengen für eine Prioneninfektion gewählt wurden. Auch gibt es bisher aus epidemiologischen Studien keinerlei Hinweise darauf, dass Alzheimer beim Menschen über vergleichbare Wege übertragen wird wie Prionenerkrankungen.

Eine Infektionsquelle für Prionenerkrankungen sind kontaminierte Instrumente bei Hirnoperationen. So kam es durch die Verwendung von kontaminierten Operations-Instrumenten bei neurochirurgischen Eingriffen nachgewiesenermaßen zu einigen wenigen Fällen von Creutzfeld-Jakob-Erkrankungen; die Instrumente waren zuvor bei Patienten mit unerkannter Prionenerkrankung verwendet und im Anschluss nicht ausreichend gereinigt worden. Im

Versuchsansatz wurden daher dünne Edelstahldrähte mit den fehlgefalteteten Amyloid-beta-Eiweißen kontaminiert und mit dem Gehirn der Versuchsmäuse in Kontakt gebracht. Es zeigte sich, dass dieser Kontakt zur Induktion der Amyloid-beta-Fehlfaltung und Plaque-Bildung im Gehirn führt. Wurden die Drähte zuvor mit einer heute gängigen Sterilisationsmethode behandelt, wurden keine Eiweißablagerungen im Gehirn induziert. Ob es in der Vergangenheit beim Menschen zu solcher Ansteckung durch kontaminierte und nicht adequat sterilisierte Instrumente gekommen ist, ist schwer nachzuvollziehen, da die Inkubationszeit mehrere Jahrzehnte dauern könnte.

Angst vor einer Ansteckung mit Alzheimer durch chirurgische Instrumente muss heute also niemand haben, versichern Yvonne Eisele und Mathias Jucker. Zudem lassen diese Versuche keine Rückschlüsse zu, ob die Auslösung der Amyloid-beta-Fehlfaltung beim Menschen zum Vollbild der Alzheimererkrankung führt. Was die Ergebnisse dieser neuen Studie der Tübinger Forscher jedoch einmal mehr zeigen, ist, dass gewisse biochemische Prinzipien der Eiweißfehlfaltung, die bei den Prionenerkrankungen zu beobachten sind, auch für die Alzheimer-Eiweiße gelten.

Originaltitel der Arbeit

Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation.

Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan ZX, Roth K, Aguzzi A, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Aug 4;106(31):12926-31. Epub 2009 Jul 21.

Parkinson-Erkrankung: Genetische Risikofaktoren entdeckt

IG Parkinson, Prof. Dr. T. Gasser

In einer genomweiten Assoziationsstudie, die im Rahmen des NGFN durchgeführt wurde, ist es Wissenschaftlern im Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Universität Tübingen, in Zusammenarbeit mit amerikanischen Forschern des National Institute of Health (NIH) gelungen, genetische Risikofaktoren für Parkinson zu identifizieren. Das Ergebnis dieser mit rund 13.500 Probanden bisher weltweit umfangreichsten Studie: Die beiden Gene Alpha-Synuclein (SNCA) und MAPT sind Risikofaktoren für die Parkinson-Erkrankung.

Die Parkinson-Erkrankung tritt bei einem Prozent aller über 65-Jährigen und bei 5% aller über 85-Jährigen auf. Insgesamt leiden in Deutschland über 200.000 Menschen an Parkinson. Die Ursachen der Erkrankung sind nach wie vor nur zum Teil bekannt, man vermutete aber schon seit längerem, dass genetische Prädispositionen eine wichtige Rolle spielen.

Die Studie, die in einer vorab Online-Veröffentlichung von Nature Genetics erschien, suchte nach genetischen Prädispositionen für die sporadische Form von Parkinson, welche mit 95 Prozent der Erkrankungen die am häufigsten vorkommende Form ist. Während die bisher durchgeführten genomweiten Studien zu diesem Thema zu klein waren, um relevante genetische Risikofaktoren zu identifizieren, weist die aktuelle Studie mit den insgesamt rund 13.500 Probanden aus den USA, Deutschland und Nordeuropa eine Größe auf, die klare Aussagen zulässt.

Die Forschungsgruppen um Professor Thomas Gasser (HIH) und Professor Andrew Singleton (NIH) testeten über 500.000 DNA-Sequenz-Veränderungen bei 1.713 Parkinson-Patienten und 3.978 gesunde Kontrollpersonen. Die Ergebnisse wurden in einer zweiten Gruppe bestehend aus 3.361 Patienten und 4.573 Kontrollen nochmals bestätigt. Alle Probanden waren deutscher und nordeuropäischer Abstammung.

Im Anschluss verglichen die Wissenschaftler ihre Ergebnisse mit einer Studie, die an japanischen Probanden durchgeführt wurde, und die parallel in der aktuellen Ausgabe von Nature Genetics erschien. In dieser japanischen Studie wurde die starke Assoziation zu SNCA ebenfalls bestätigt, aber nicht die von MAPT, was auf bevölkerungsspezifische genetische Heterogenität in dieser komplexen Erkrankung hindeutet.

Bereits bekannt war, dass Mutationen in SNCA zu einer sehr seltenen Form von familiärem Parkinson führen. Zusätzlich fand das internationale Forscherteam Beweise für zwei weitere Risikovarianten. Die erste, welche die stärkste in der japanischen Population war, wurde Park16 genannt; die zweite, LRRK2, liegt in der Nachbarschaft eines Gens, das bereits vor fünf Jahren von den Gruppen um Andrew Singleton und Thomas Gasser entdeckt wurde und das als die häufigste Ursache für die familiäre Form der Parkinson-Erkrankung gilt.

Bemerkenswert an der vorliegenden Studie ist, dass zwei der hier identifizierten Risikovarianten auf Gene zurückzuführen sind, die bereits mit familiären Fällen von Parkinson in Verbindung stehen. Das bedeutet, dass die seltene familiäre Erkrankung (5%) mit der häufigeren sporadischen Erkrankung (95%) ursächlich zusammenhängt.

Diese Studie zeigt erstmalig, dass bestimmte häufig vorkommende DNA-Sequenzveränderungen eine klare Rolle in der Entstehung der Parkinson-Erkrankung spielen. Mit dem besseren Verständnis der zugrundeliegenden genetischen Faktoren, welche die Krankheit mit verursachen, ist man einen Schritt näher an der Entwicklung von gezielten Therapien, welche den Verlauf der Parkinson-Erkrankung aufhalten oder die Krankheit verhindern könnten.

Zwei der vier Erstautoren der Studie, Claudia Schulte und Dr. Manu Sharma, forschen im Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, einem Projekt der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und der Eberhard Karls Universität Tübingen. Die Studie wurde unter anderem finanziert im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-Plus), in dem Programm der Medizinischen Genomforschung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Titel der Originalarbeit

Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease

Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T.

Nature Genetics, 15.11.09

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.487>

Kontakt

Prof. Dr. Thomas Gasser, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Auf dem Weg zur besseren Behandlung chronischer Entzündungskrankheiten

IG Umweltnetz, Prof. Dr. Stefan Schreiber

Die Barriereorgane des Körpers stellen eine der wichtigsten Verteidigungslinien des Organismus gegen die Außenwelt dar. Chronische Entzündungserkrankungen dieser Barriereorgane haben in der Regel eine genetische Ursache. Das NGFN-Konsortium „Umweltbedingte Erkrankungen“ sucht nach weiteren Risikogenen für Entzündungserkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn sowie Sarkoidose und ist dabei, ein zielgenau wirkendes Medikament zu entwickeln, das nicht die bei herkömmlichen Mitteln beobachteten Nebenwirkungen hervorruft.

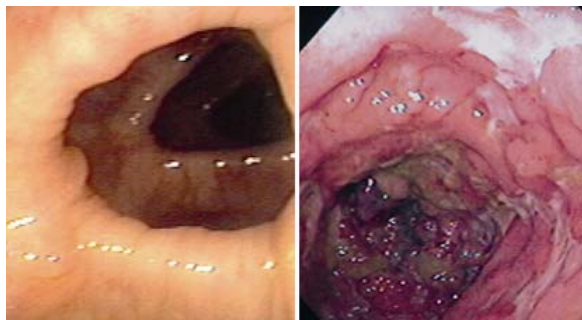
Colitis ulcerosa - erste systematische Studie entdeckt neun Risikogene

Im Rahmen eines Großprojekts des Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN), das genetische Krankheitsauslöser für 25 Krankheiten identifiziert, hat das NGFN-Konsortium „Umweltbedingte Erkrankungen“ Risikogene für Colitis Ulcerosa entdeckt. An den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind allein in Deutschland mehr als 300.000 Menschen erkrankt.

„Bisher war die genetische Disposition für Colitis ulcerosa völlig unbekannt. Es bestanden sogar Zweifel, ob bei diesem Krankheitsbild die Gene überhaupt eine Rolle spielen“, erklärt der Koordinator des Konsortiums Stefan Schreiber. Die Entzündungsforscher haben neun Gene als Beteiligte am Erkrankungsprozess nachweisen können. Spektakulär ist vor allem die Identifizierung des Gens *il10* als mitverantwortlich für die Colitis-Erkrankung. Es produziert den gleichnamigen Botenstoff (IL-10), der entzündliche Vorgänge hemmt.

Mit IL-10 hatten Ärzte des „Entzündungszentrums“ in Kiel bereits in der Vergangenheit Patienten mit chronischen Darmentzündungen behandelt. Die litten allerdings unter Morbus Crohn, der Entzündung des gesamten Verdauungstrakts. Für dieses Krankheitsbild brachte die IL-10-Therapie seinerzeit keinen Erfolg. „Wir hatten offenbar durchaus das richtige Zytokin zu fassen, haben es aber möglicherweise auf die falsche Erkrankung angesetzt“, sagt Magen-Darm-Spezialist Schreiber.

Das 32. Risikogen für Morbus Crohn entdeckt



Eine bislang unbekannte genetische Mutation führt zur anhaltenden Entzündung des Darms: Sie bringt die Herstellung lebenswichtiger Eiweiße durcheinander – Morbus Crohn entsteht. „Der von uns gefundene, genetisch bedingte Stress im Retikulum, der Protein-Werkhalle der Zelle, ist ein

Abb. Der Darm beherbergt rund drei Viertel aller Immunzellen des Menschen. Die gesunde Schleimhaut (links) schützt das Verdauungsorgan zuverlässig. Bei Morbus Crohn ist der Darm regelrecht zerstört (rechts).

weiterer, bisher unbekannter Mechanismus dieser Krankheit“, erläutert Stefan Schreiber. Er hatte bereits 2001 das erste Crohn-Krankheitsgen identifiziert. Seither wurden weitere 30 genetische Auffälligkeiten entschlüsselt, die das Risiko einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhöhen. Mal beeinträchtigen die Mutationen in den Erbanlagen den Umgang des Organismus mit körpereigenen Bakterien, andere Defekte lassen das Immunsystem überreagieren. Wieder andere Gene unterstützen unspezifisch die Gewebszerstörung. Das nunmehr 32. von den „Exzellenzcluster“-Forschern identifizierte Krankheitsgen (BXP1) hat die Wissenschaftler den vierten Pfad finden lassen, der Menschen an Morbus Crohn erkranken lässt – die fehlgeleitete Eiweißproduktion in der Zelle.

Künftig bessere Chancen für Behandlung der Sarkoidose

Für die schwere Entzündung des Lymphsystems und Lungengewebes ist eine genetische Mutation maßgeblich verantwortlich – das Krankheitsgen Annexin A11 (ANXA11). Gefunden wurde es mittels einer bislang einzigartig umfangreichen Studie, die mehr als 500.000 Bausteine des Genoms überprüfte. „Mit diesem systematischen Scan ist es uns gelungen, die gesamte Information aus der Krankheit herauszuziehen“, erläutert Stefan Schreiber. Die Mutation des Gens ANXA11 führt dazu, dass ein wichtiges Eiweiß fehlerhaft oder gar nicht hergestellt wird. Das fehlerhafte Signal aus den Erbanlagen und die damit verbundene unzureichende Proteinbildung verändert die Zellregulation: Im Blut befinden sich schließlich zu viele Entzündungszellen. „Zudem wissen wir von dem spezifischen Eiweiß, dass es auch für andere chronische Entzündungserkrankungen wie Rheuma relevant ist“, ergänzt Schreibers Studienleiterin, Sylvia Hofmann. „Die Identifizierung dieses Gens ermöglicht uns einen völlig neuen Blickwinkel auf die Erkrankung, und damit ihre künftige Behandlung.“

Eine neue Dimension in der Behandlung chronischer Entzündung

Die Wissenschaftler des NGFN-Konsortiums „Umweltbedingte Erkrankungen“ haben ein Molekül erfunden, das den zentralen Auslöser chronischer Entzündungen, Interleukin 6 (IL-6), gezielt angreift. Dieser Botenstoff besitzt zahlreiche wichtige Funktionen bei der Gesunderhaltung des Körpers und bei der Abwehr von Infektionen. Eine Hemmung des gesamten IL-6-Signalwegs, wie sie herkömmliche Medikamente erreichen, hilft daher zwar gegen Entzündungen, kann aber erhebliche Nebenwirkungen haben. Das Besondere des entdeckten Wirkstoffs: Dieses künstliche Eiweiß mit der Bezeichnung „sgp130Fc“ unterbindet die Aktivität dieses Botenstoffs nicht völlig. Es blockiert gezielt nur die von IL-6 ausgelösten Immunprozesse, die zu einem chronischen Verlauf der Entzündung führen. Dagegen bleiben die durch IL-6 ausgelösten lebensnotwendigen Mechanismen des Körpers zur Abwehr von Infektionen und wichtige Stoffwechselfunktionen intakt. In Zukunft können auf diese Weise womöglich verschiedene chronische Entzündungserkrankungen kontrolliert werden. Das Kieler Biotechnologieunternehmen Conaris entwickelt das Molekül gemeinsam mit dem Pharma-Unternehmen Ferring zu einem Wirkstoff weiter, der bereits 2010 in die klinische Entwicklung gehen soll.

Mehr Informationen:

Prof. Dr. Stefan Schreiber, Institut für Klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Identifizierung eines neuen Biomarkers und Progressors der chronischen Niereninsuffizienz

IA Herzerkrankungen bei Niereninsuffizienz, Prof. Dr. Jankowski

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden als Folgeerscheinung oftmals auch unter massiven Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Grund hierfür ist noch nicht hinreichend geklärt. Ein Konsortium aus NGFN-Wissenschaftlern verschiedener Institute sowie industriellen Partnern hat zum Ziel, den genetischen und physiologischen Hintergrund von kardiovaskulären Erkrankungen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten aufzuklären. Dem Konsortium ist es gelungen, einen bisher unbekanntem Mediatoren zu identifizieren, dessen Plasmakonzentration im Rahmen der Urämie ansteigt und damit als potentieller Biomarker und Progressor der Niereninsuffizienz angesehen werden kann.

Aufgrund epidemiologischer Daten zur chronischen Niereninsuffizienz ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren und Jahrzehnten durch die chronische Niereninsuffizienz größte wirtschaftliche Probleme auf Gesundheitssystem zukommen werden. Da die Abnahme der Leistungsfähigkeit der Niere bei den Patienten massive Herz-Kreislauf-Erkrankungen hervorrufen, ca. 20-30% dieser Patienten dialysepflichtig werden, und in Anbetracht der hohen Behandlungskosten der Herz-Kreislaufkrankheiten und der Dialyse der betreffenden Patienten kommen in den nächsten Jahren extrem hohe Kosten auf das deutsche Gesundheitssystem zu.

Die Kausalität zwischen chronischer Niereninsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie die Mechanismen die der Progression zugrunde liegen, sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch völlig unklar. Fatal ist im besonderen, dass derzeit gegenwärtig kein verlässlicher Marker verfügbar ist, der eine beginnende Niereninsuffizienz, und/oder die Progression der Erkrankung anzeigt. Da das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zwar gestoppt werden kann, jedoch eine vollständige Heilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich ist, besteht ein sehr hoher Bedarf, an (A) die Identifizierung neuer Biomarker, die die Erkrankung anzeigen, und (B) an der Identifizierung der Substanzen, aufgrund deren die chronische Niereninsuffizienz fortschreitet.

Das durch das NGFN-Transfer-Programm unterstützte Konsortium NT^{CVD} (Koordinator, Prof. Dr. J. Jankowski, Charité; Med. Klinik IV: Nephrologie, Berlin) verwendet daher die experimentellen Ansätze des Proteomics, Peptidomics, Metabonomics und Genotypisierungen, um die betreffenden Biomarker und Substanzen zu identifizieren, und um den genetischen und physiologischen Hintergrund kardiovaskulärer Erkrankungen chronisch-niereninsuffizienter Patienten aufzuklären.

Der Ansatz fokussiert sich sowohl auf Gewebeproben, Zellen, Plasma und Urin, da die Zusammensetzung dieser Proben bei kardiovaskulären Erkrankungen chronisch-niereninsuffizienter Patienten hauptsächlich verändert ist. Das NT^{CVD}-Konsortium setzt sich aus MPI für Genomforschung (Berlin), dem Universitätsklinikum Essen, der Charité Universitätsmedizin

Berlin, der Firma Excorlab und der Firma Bayer-Schering zusammen. Ziel des Konsortiums ist es, die Ursachen der extrem gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und der Sterblichkeit chronisch-niereninsuffizienter Patienten entgegenzuwirken, und durch die molekulare Geno- und Phänotypisierung der betreffenden Patienten neue diagnostische Methoden sowie Therapeutika für die chronischen Niereninsuffizienz zu entwickeln.

Dem Konsortium ist es in diesem Jahr gelungen, einen bisher unbekanntem Mediatoren zu identifizieren, dessen Konzentration im Blut im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz deutlich ansteigt und der damit als potentieller Biomarker anzusehen ist. Im Rahmen einer großangelegten klinischen Studie wird gegenwärtig die Validität der Substanz als Biomarker geprüft. Weiterhin wird dem Faktor eine große Bedeutung beim Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zugeschrieben. Die im Rahmen des NT^{CVD} erzielten Ergebnisse werden in Folge in Zusammenarbeit mit den industriellen Partnern in neue diagnostische und therapeutische Anwendungen zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen chronisch-niereninsuffizienter Patienten umgesetzt.

Aufgrund der hohen Potenz der Substanz im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz, hat das Konsortium diesen Faktor jüngst zur Patentierung angemeldet (EP 09171773.6).

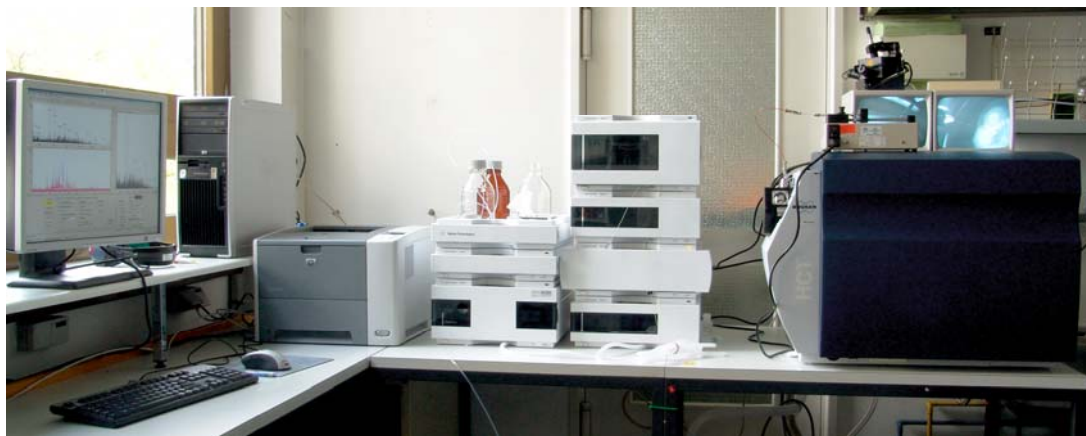


Abb. 1: ESI-TRAP-Massenspektrometer: Die Identifizierung der im Rahmen des NT^{CVD} entdeckten Substanz erfolgte mit diesem, durch das NGFN-finanzierte Gerät.

Koordinator

Prof. Dr. Joachim Jankowski; Charité – Universitätsmedizin Berlin; Centrum 10 für Magen-, Darm-, Nieren- und Stoffwechselmedizin; Med. Klinik mit Schw. Nephrologie; Hindenburgdamm 30; 12200 Berlin
Tel.: +49-30 / 450 525 567; E-Mail: joachim.jankowski@charite.de

Co-Koordinator

Dr. Thomas Krahn; Bayer Schering Pharma; 42096 Wuppertal; Tel. +49-202 /364-125; Email: thomas.krahn@bayerhealthcare.com

Neue genetische Ursache für Herzschwäche entdeckt

IG Herzversagen, Prof. Dr. Katus

Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) identifizierten das Protein Nexilin und fanden heraus, dass Mutationen des Proteins zu einer starken Beeinträchtigung der Herzmuskelfunktion und damit zu einer neuartigen Form der Herzschwäche führen. Sie konnten zeigen, dass Nexilin den Herzmuskel vor Schädigung schützt und entscheidend für seine enorme Leistungskraft ist. Die unter Federführung von Privatdozent Dr. Wolfgang Rottbauer und Prof. Dr. Hugo A. Katus, Universitätsklinikum Heidelberg, in Kooperation mit mehreren NGFN-Standorten durchgeführte Studie zeigt damit erstmalig eine neuartige Form der Herzmuskelschwäche und ihren Pathomechanismus auf. Die Ergebnisse wurden jetzt in „Nature Medicine“ veröffentlicht.

Das Herz eines Menschen schlägt in seinem Leben etwa 2,5 Milliarden Mal und pumpt dabei etwa 250 Millionen Liter Blut durch den Körper. Um diese enorme Leistung zu verrichten, müssen Herzmuskelfasern extrem belastbar sein. Herzmuskelerkrankungen mit Erweiterung des Herzens (Dilatative Kardiomyopathien) gehören zu den häufigsten Ursachen einer chronischen Herzschwäche. In ihrer Folge sind Herzkammern und Vorhöfe erweitert und können nicht mehr kräftig genug pumpen. Das Herz wird schwach.

Im Sarkomer, der kleinsten Muskelfasereinheit, findet die Muskelbewegung statt. Dort ziehen sich bei entsprechendem Reiz Aktin- und Myosinfilamente ineinander und verkürzen dadurch den Muskel. Diese beweglichen Elemente sind in der sogenannten Z-Scheibe, einem Strukturelement des Muskels, verankert. Bei jedem Herzschlag wirken enorme Kräfte auf die Z-Scheiben. Die Arbeitsgruppe um PD Dr. Wolfgang Rottbauer konnte nun ein neues Schlüssel-molekül identifizieren, das den Z-Scheiben ermöglicht, der großen Belastung während der Muskelkontraktionen standzuhalten. Sie konnten auch nachweisen, dass Veränderungen oder der Verlust dieses Proteins zu chronischer Herzschwäche führen.

„Wir haben in unseren Untersuchungen an Zebrafischen ein Protein identifiziert, welches unabdingbar notwendig ist, um die Z-Scheiben zu stabilisieren. Ist dieses Protein (Nexilin) genetisch verändert, so sind die beweglichen Muskelemente nicht mehr ausreichend fest verankert. Die Z-Scheiben zerreißen und die Muskeln verlieren dadurch an Kraft“, erläutert Dr. Tillman Dahme, Assistenzarzt und Co-Autor der Studie.

Um die Rolle von Nexilin bei Patienten mit Herzschwäche zu bewerten, untersuchten die Forscher um PD Dr. Rottbauer in Kooperation mit weiteren NGFN Wissenschaftlern, darunter den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Jeanette Erdmann und Prof. Dr. Heribert Schunkert aus Lübeck sowie von Prof. Dr. Monika Stoll aus Münster und Prof. Dr. Peter Nürnberg aus Köln, betroffene Patienten und konnten bei 9 von 1000 Studienteilnehmern Mutationen im Z-Scheiben-Protein Nexilin nachweisen, die zu der Herzmuskelerkrankung geführt hatten. „Wir konnten mit der Nexilin-Dilatativen-Kardiomyopathie erstmalig eine neuartige Form der Herzmuskelerweiterung

beschreiben und hierfür den Mechanismus, nämlich die Destabilisierung der Z-Scheiben, definieren“, so Dahme.

Durch die Studien konnte auch eine direkte Abhängigkeit zwischen der Arbeitsbelastung des Herzens und dem Ausmaß der Zerstörung der Z-Scheiben gezeigt werden. Diese Erkenntnis kann den Einsatz klinischer Therapien optimieren. „Patienten mit einer genetischen Veränderung des Nexilin Gens könnten davon profitieren, frühzeitig mit Medikamenten behandelt zu werden, die die Herzarbeit erleichtern. Dadurch könnte die Belastung der Z-Scheiben gesenkt und der fortschreitenden Zerstörung des Herzmuskels vorgebeugt werden“, erklärt Privatdozent Dr. Rottbauer.

Originalarbeit

Nexilin mutations destabilize cardiac Z-disks and lead to dilated cardiomyopathy.

David Hassel, Tillman Dahme, Jeanette Erdmann, Benjamin Meder, Andreas Hüge, Monika Stoll, Steffen Just, Alexander Hess, Philipp Ehlermann, Dieter Weichenhan, Matthias Grimmmler, Henrike Liptau, Roland Hetzer, Vera Regitz-Zagrosek, Christine Fischer, Peter Nürnberg, Heribert Schunkert, Hugo A Katus & Wolfgang Rottbauer.

Nature Medicine, published online 1 Nov 2009, DOI 10.1038/nm.2037

Link: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2037>

Ansprechpartner

PD Dr. med. Wolfgang Rottbauer; Innere Medizin III – Kardiologie; Universitätsklinikum Heidelberg; Im Neuenheimer Feld 410; 69120 Heidelberg; Tel: 06221 56 3885; Email: wolfgang.rottbauer@med.uni-heidelberg.de

Weitere Informationen: <http://www.rottbauerlab.com/>

Diminuendo - Mausmodell liefert neuen Erklärungsansatz für die Entstehung von Schwerhörigkeit

IG Mausklinik, Prof. Dr. Hrabé de Angelis

Wissenschaftler der German Mouse Clinic am Helmholtz Zentrum München haben ein neues Mausmodell entwickelt, das mit Schwerhörigkeit in Zusammenhang gebracht werden kann. Anhand dieses Modells konnte nun erstmals gezeigt werden, dass die microRNA, eine neue Klasse von Genen, Einfluss auf dieses Krankheitsbild nimmt. Der entsprechende microRNA-Abschnitt beeinflusst bei der Maus wie auch beim Menschen die Produktion der Sinneshaarzellen im Innenohr. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift Nature Genetics publiziert. Damit ist ein wesentlicher Schritt für die Erforschung des weit verbreiteten Krankheitsbildes der Schwerhörigkeit gelungen, der neue Wege für therapeutische Ansätze eröffnen kann.

Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München unter Leitung von Prof. Martin Hrabé de Angelis, Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik, haben ein neues Mausmodell mit einer genetischen Variante entwickelt, bei der eine einzelne Base eines spezifischen microRNA-Abschnitts verändert ist. Mäuse, welche diese miR-96-Veränderung in sich tragen, leiden mit zunehmendem Alter an Schwerhörigkeit. Tragen sie zwei dieser Varianten, sind ihre Sinneshaarzellen sogar von Geburt an geschädigt.

Bislang waren zwar schon eine Reihe von Genen bekannt, die in Zusammenhang mit Schwerhörigkeit stehen. "Wir waren aber sehr überrascht, als mit unserem Mausmodell nun diese neue Klasse von Genen, die microRNA, als genetische Ursache für dieses Krankheitsbild entdeckt wurde", erklärt Dr. Helmut Fuchs, geistiger Vater des Mausmodells und wissenschaftlicher Leiter der German Mouse Clinic am Helmholtz Zentrum München.

Das neue Mausmodell heißt Diminuendo, benannt nach dem Fachbegriff aus der Musiklehre für "leiser werdend", und wurde mit dem ENU-Verfahren gezüchtet. Dabei wird männlichen Mäusen Ethylnitrose-Harnstoff (ENU) verabreicht, der das Erbgut ihrer Spermien beeinflusst. Nachfolgenerationen entwickeln dominante oder rezessive Mutationen. Martin Hrabé de Angelis und seine Kollegen können so in der vom Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten German Mouse Clinic Mutanten erkennen, die ähnliche Krankheiten entwickeln wie Menschen. Das Diminuendo-Mausmodell stellten sie Kollegen vom Wellcome Trust Sanger Institute in Cambridge zur Verfügung, die anhand spezifischer Charakterisierungen letztendlich den Zusammenhang mit der miR-96-Mutation fanden.

Allein in Deutschland leiden Schätzungen des Deutschen Schwerhörigenbundes zufolge rund 13 Millionen Menschen unter einer eingeschränkten Hörfähigkeit. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, sie reichen von der einfachen Altersschwerhörigkeit über Infektionen bis hin zu chronischen Lärmschädigungen. Schwerhörigkeit kann aber auch angeboren sein.

"Wir gehen davon aus, dass unser Mausmodell für die Entwicklung von Therapieansätzen gegen die genetisch bedingte Schwerhörigkeit beim Menschen zukünftig weitreichende Bedeutung

haben wird", erklärt Fuchs. Kollegen aus Spanien bestätigen seine Vermutung. Sie führten bereits erste Untersuchungen an Patienten durch, bei denen ebenfalls Schwerhörigkeit diagnostiziert wurde. Bei ihnen war der microRNA-Abschnitt Mir96 an derselben Stelle wie im Mausmodell verändert.

Mithilfe des Mausmodells hofft das internationale Forschungskonsortium nun, Faktoren zu identifizieren, die für ein langes Überleben von Haarzellen notwendig sind und damit neue Behandlungsansätze für Schwerhörigkeit zu finden.

Originalpublikation

An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice.

Lewis MA, Quint E, Glazier AM, Fuchs H, De Angelis MH, Langford C, van Dongen S, Abreu-Goodger C, Piipari M, Redshaw N, Dalmay T, Moreno-Pelayo MA, Enright AJ, Steel KP.

Nat Genet. 2009 May;41(5):614-8. Epub 2009 Apr 12.

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.369>

Projektleiter

Prof. Martin Hrabé de Angelis

Dr. Helmut Fuchs, Dr. Valérie Gailus-Durner

Institut für Experimentelle Genetik, Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

Tel.: +49 (0) 89 3187-3151

e-mail: hfuchs@helmholtz-muenchen.de; gailus@helmholtz-muenchen.de

Untersuchungen am Mausmodell liefern erstmals konkrete Hinweise auf menschliche Sprachentwicklung

IG Mausklinik, Prof. Dr. Hrabé de Angelis

Einen maßgeblichen Beitrag zur Erforschung der Sprachentwicklung beim Menschen leisteten Wissenschaftler der German Mouse Clinic. Mit einem umfangreichen Screening-Programm untersuchten sie ein Mausmodell, das ein humanes Schlüsselgen für die menschliche Sprache trägt. Im Gehirn der Mäuse fanden sich Veränderungen, die in engem Zusammenhang mit der Sprachentwicklung stehen könnten. Die Untersuchungen sind Bestandteil einer internationalen Studie unter Federführung des Leipziger Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie. Die Ergebnisse wurden in dem renommierten Fachjournal *Cell* veröffentlicht.

Wissenschaftler der German Mouse Clinic am Helmholtz Zentrum München haben ein Mausmodell untersucht, in welches Teile des menschlichen *Foxp2*-Gens eingebaut wurden. *Foxp2* ist als Schlüsselgen für die Sprache bekannt und hat sich seit der Trennung der Linien von Mensch und Affe aber auch in Bezug auf die Maus nur minimal verändert: Die Veränderungen, so vermutete man, sind eng mit der Fähigkeit zum Sprechen assoziiert. Ein Beweis auf funktioneller Ebene stand dazu bislang aus.

Die Helmholtz-Wissenschaftler in der German Mouse Clinic untersuchten umfassend, welche Organe das *Foxp2*-Gen beeinflusst. "Selten hat ein Gen wirklich nur eine Funktion", begründet Prof. Martin Hrabé de Angelis, Leiter der German Mouse Clinic, das Vorgehen. Daher sei ein breiter Untersuchungsansatz, wie ihn die Mausklinik verfolgt, entscheidend. Nur so sei sichergestellt, dass man die relevanten Funktionen, die ein Gen hat, im Phänotyp der Maus auch findet.

In der im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten Studie prüften die Helmholtz-Wissenschaftler an den *Foxp2*-Mäusen - wie an jeder Mauslinie, die in der Mausklinik untersucht wird - über 300 Parameter, darunter das Seh- und Hörvermögen, die Knochendichte, wichtige Stoffwechselfunktionen sowie eine Reihe neurologischer Funktionen. Die Mäuse, die das humane *Foxp2*-Gen tragen, zeigten physiologisch keinerlei Auffälligkeiten. Erst Verhaltenstests erbrachten ein verändertes Erkundungsverhalten sowie eine reduzierte Bewegungsaktivität - beides weist auf veränderte Gehirnfunktionen hin. Weitere Untersuchungen der Leipziger Kollegen bestätigten und verdeutlichten die Funde.

Um die These zu untermauern, betrachteten die Helmholtz-Wissenschaftler in einem zweiten Schritt das heterozygote Knock-out-Mausmodell, dem eine der normalerweise zwei vorhandenen Kopien des *Foxp2*-Gens fehlt. Dieser Verlust führt zu gravierenden Veränderungen: Die Mäuse hören und lernen schlechter als ihre gesunden Artgenossen, weisen mehr Fett und weniger Muskulatur auf, fressen mehr und verbrauchen mehr Energie. Zudem haben sie veränderte Blutparameter.

"Wir konnten zeigen, dass das *Foxp2*-Gen signifikante Einflüsse auf verschiedene Organsysteme

hat", erklärt Hrabé de Angelis. Dies stützt zugleich die Vermutung der Leipziger Kollegen, dass gerade die Veränderungen im Gehirn der evolutionäre Schritt waren, die dem Menschen den Vorteil der Sprache gebracht haben. Zugleich zeigt die Beteiligung der Gruppe um Hrabé de Angelis an der Leipziger Studie den Nutzen der Münchner Mausklarin: Nur durch die umfassende und breite Untersuchung können auch die unerwarteten Auswirkungen von Gendefekten erkannt und auf diesem Wege zusätzliche Funktionen bekannter Gene identifiziert werden.

Originalpublikation

A Humanized Version of Foxp2 Affects Cortico-Basal Ganglia Circuits in Mice.

Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Hölter SM, Blass T, Somel M, Brückner MK, Schreiweis C, Winter C, Sohr R, Becker L, Wiebe V, Nickel B, Giger T, Müller U, Groszer M, Adler T, Aguilar A, Bolle I, Calzada-Wack J, Dalke C, Ehrhardt N, Favor J, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hans W, Hölzlwimmer G, Javaheri A, Kalaydjiev S, Kallnik M, Kling E, Kunder S, Mossbrugger I, Naton B, Racz I, Rathkolb B, Rozman J, Schrewe A, Busch DH, Graw J, Ivandic B, Klingenspor M, Klopstock T, Ollert M, Quintanilla-Martinez L, Schulz H, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Fisher SE, Morgenstern R, Arendt T, de Angelis MH, Fischer J, Schwarz J, Pääbo S.
Cell, Volume 137, Issue 5, 961-971 (doi:10.1016/j.cell.2009.03.041)

Projektleiter

Prof. Martin Hrabé de Angelis

Dr. Helmut Fuchs, Dr. Valérie Gailus-Durner

Institut für Experimentelle Genetik, Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

Tel.: +49 (0) 89 3187-3151

e-mail: hfuchs@helmholtz-muenchen.de, gailus@helmholtz-muenchen.de

Prof. Svante Pääbo

Dr. Wolfgang Enard

Department of Genetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Deutscher Platz 6, 04103 Leipzig

Tel: +49 341 3550 501

e-mail: paabo@eva.mpg.de