

# Imprinting-Erkrankungen

## Netzwerk Imprinting-Erkrankungen

### Fehler in der elterlichen Prägung

Die meisten Gene im menschlichen Erbgut gibt es zweimal. Fehler im Erbgut können daher in der Regel rasch ausgeglichen werden. Nicht so bei elterlich geprägten Genen. Diese gibt es nur einmal; sind sie beschädigt, kann das schwerwiegende Folgen für den Menschen haben. Im Netzwerk Imprinting-Erkrankungen wollen Wissenschaftler herausfinden, wie es zu den Fehlern im natürlichen Prägemechanismus kommt.

Kein Boxen, kein Treten, keine Ferse, die ihre Bauchdecke wölbt – es ist nicht das erste Kind der jungen Frau und sie spürt sofort, dass etwas nicht in Ordnung ist. Ärzte bestätigen: Das Kind ist extrem ruhig und sehr klein. Als es geboren wird, ist seine Körperpannung gering, es schreit kaum – es hat PWS, das Prader-Willi-Syndrom.

Nur etwa eines von 12.000 Kindern kommt in Deutschland mit dem Prader-Willi-Syndrom zur Welt. Die seltene Erkrankung ist gekennzeichnet durch Kleinwuchs, eine schwache Muskulatur, ein fehlendes Sättigungsgefühl sowie geistige Entwicklungsstörungen. PWS ist eine Laune der Natur. Es wird in der Regel nicht vererbt; es geschieht einfach.

Bei der Befruchtung einer Eizelle mit einer Samenzelle werden die väterlichen und mütterlichen Gene addiert. In einer Körperzelle liegt jedes Gen also zweimal vor – eine Kopie stammt von der Mutter, die andere vom Vater. Tritt ein Fehler auf, kann dieser in vielen Fällen von der anderen Kopie ausgeglichen werden.

Bei etwa 100 Genen des menschlichen Körpers ist das allerdings nicht möglich. Der Grund: Ihre väterliche oder mütterliche Kopie wurde bereits bei der Entwicklung der Keimzelle durch einen natürlichen Prozess still gelegt. Wissenschaftler sprechen in diesem Fall von einer väterlichen oder mütterlichen Prägung oder auch Imprinting. Da es stets noch eine Kopie des anderen Elternteils gibt, fällt die genetische Prägung in der Regel nicht auf.

Ein Defekt der aktiven Kopie oder die fälschliche Aktivierung der stummen Kopie können aber zu schweren geistigen und körperlichen Entwicklungsstörungen führen. Ausgerechnet die elterlich geprägten Gene tragen die Informationen für wichtige Stoffwechsel- und Wachstumsprozesse. Dies erklärt die besondere Symptomatik von Prader-Willi-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder Silver-Russell-Syndrom.

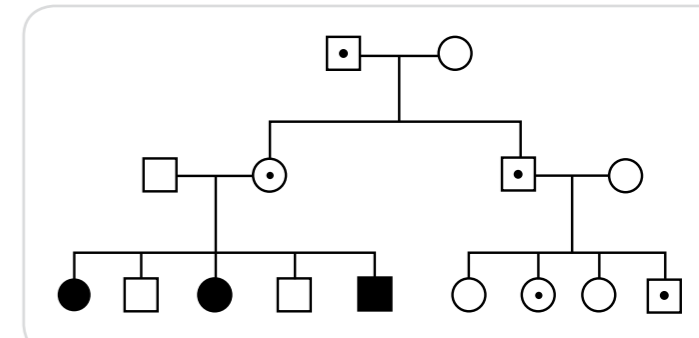
Im Forschungsverbund Imprinting-Erkrankungen wollen deutsche Wissenschaftler nun herausfinden, wie es zu Fehlern im natürli-

chen Prägemechanismus kommen kann. Viele Imprint-Fehler scheinen tatsächlich eine Laune der Natur zu sein. Dabei können unterschiedliche Fehlprägungen ganz ähnliche Symptome hervorrufen. Allen gemein sind vor allem Wachstumsstörungen. Doch welche Mechanismen spielen dabei eine Rolle? Sind Imprinting-Erkrankungen wirklich nur eine Laune der Natur? Gibt es also keine Risikofaktoren, die vermieden werden könnten?

Drei Phasen in der Entwicklung von Ei- und Samenzelle scheinen für das Imprinting besonders kritisch zu sein: Die Löschung der elterlichen Prägung zu Beginn der Keimbahnentwicklung, die Neuetablierung der Prägung während der Bildung der Keimzellen und die Zeit kurz nach der Befruchtung der Eizelle. Doch was geschieht in diesen Phasen? Welche Faktoren spielen bei der Prägung eine Rolle? Vergleiche von Patientendaten und neuerdings auch Untersuchungen an Neuronen, die die Wissenschaftler aus induzierten, also künstlich erzeugten, pluripotenten Stammzellen (iPSC) gewinnen, könnten helfen, die Antworten auf ihre Fragen zu finden. Mit ihrer Hilfe lassen sich Krankheitsmechanismen an patienteneigenen, voll ausgebildeten Nervenzellen im Labor studieren.

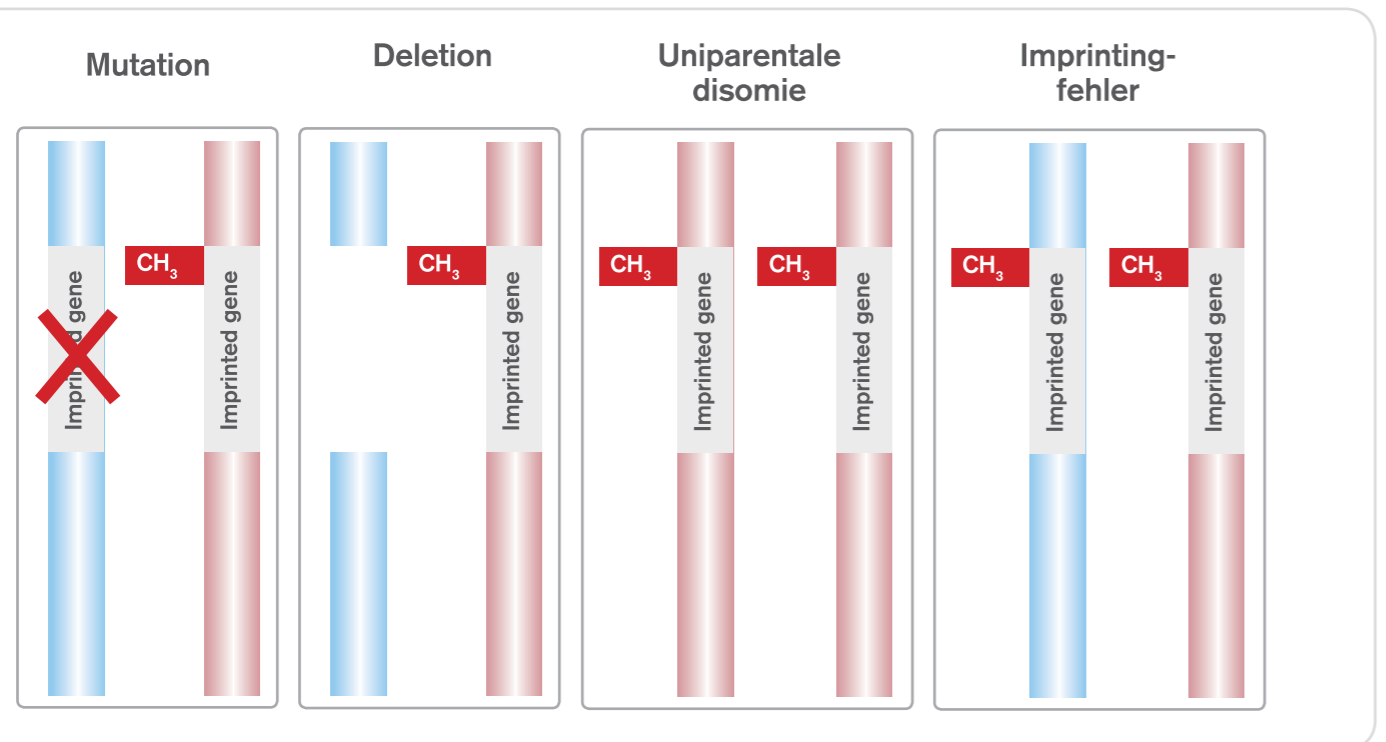
Sicher ist: Auch Mutationen an Elementen, die den Prägemechanismus während der Phasen der Keimzellentwicklung regulieren, können die genetische Prägung eines Menschen durcheinander bringen. Solche Mutationen betreffen sogenannte cis-Elemente, die eine chromosomale Region kontrollieren.

Inzwischen sind auch multiple Imprinting-Fehler bekannt. Diese lassen sich weder mit einer Laune der Natur noch mit einer cis-Mutation erklären. Die Forscher vermuten, dass hier ein Gen mutiert ist, das die Bauanleitung für ein Protein trägt, das offenbar im gesamten Imprinting-Prozess eine entscheidende Rolle spielt. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass Umweltfaktoren zu einer fehlerhaften Prägung führen können.



Familiäre Imprinting-Erkrankung, die nur nach Vererbung der Mutation durch eine Frau auftritt.

Erst kürzlich machten die Forscher in der Familie eines Patienten mit multiplen Imprinting-Fehlern eine erstaunliche Entdeckung: an Hand von genetischen Analysen konnten sie im Genom der Mutter ein defektes Gen nachweisen. Der Patient selbst trägt diese Mutation nicht. Die Wissenschaftler registrierten jedoch beim Patienten mehrere Gene mit verändertem Aktivierungsstatus. Verantwortlich dafür könnte der kleine Webfehler im mütterlichen Erbgut sein, eine sogenannte trans-Mutation mit weitreichendem Einfluss. Erst wenn bekannt ist, woher die Prägefehler kommen, was sie auslöst und mit welchen anderen Mechanismen des Körpers sie möglicherweise in Wechselwirkung stehen, kann man beginnen, Therapien zu entwickeln, die auch kausal greifen. Selbst eine Heilung halten die Verbundforscher grundsätzlich nicht für ausgeschlossen. Die geprägten Gene sind durch ein Methyl-Molekül chemisch blockiert, also methyliert – schon jetzt werden im Labor Gene durch Methylierungen an und ausgeschaltet. Vielleicht kann man so eines Tages bei neugeborenen Kindern eine solche Methylierung zurücknehmen und ein blockiertes Gen aktivieren... doch das ist wirklich noch Zukunftsmusik.



Vier Mechanismen, die zum Verlust der aktiven Kopie eines geprägten Gens führen können.

- TEILPROJEKTE:**
- Koordination und bioinformatische Analysen (Prof. B. Horsthemke, Essen).
  - Genetische und epigenetische Analysen von Patienten mit einem Imprintingfehler (K. Büttgen, Essen)
  - Upd(14)-Syndrome (Prof. G. Gillessen-Kaesbach, Lübeck)
  - Genetische und epigenetische Analysen bei Silver-Russell-Syndrom (Prof. T. Eggermann, Aachen)
  - Interaktion von geprägten Chromosomendomänen (D. Prawitt, Mainz)
  - Multilocus Imprintingfehler, TNDM und iPSC Zellen für Imprinting-Erkrankungen (Prof. R. Siebert, Kiel)

**KOORDINATION:**  
**Prof. Dr. Bernhard Horsthemke**  
 Institut für Humangenetik  
 Universitätsklinikum Essen  
 Hufelandstrasse 55  
 45122 Essen  
**Phone:** +49 (0)201 7234556  
**Fax:** +49 (0)201 7235900  
**E-mail:** bernhard.horsthemke@uni-due.de

