

Der falschen Prägung auf der Spur

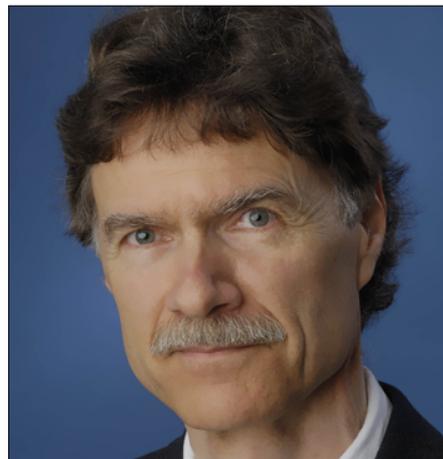
Netzwerk
Imprinting
-Erkrankungen

Das menschliche Erbgut umfasst etwa 23000 Gene. Die meisten sind doppelt vorhanden, da sich bei der Befruchtung einer Eizelle durch eine Samenzelle das mütterliche und väterliche Erbmateriale addieren. Bei rund 100 Genen jedoch ist eine der beiden elterlichen Kopien stillgelegt. Ein natürlicher Prozess beraubt sie während der Entwicklung der Eizelle oder der Samenzelle ihrer biologischen Tatkraft. „Genetisches Imprinting“ nennen die Biologen diesen Vorgang des Prägens, der gravierende Folgen haben kann. Denn er macht die nur einfach aktiven Gene besonders fehleranfällig.

„Während sich Mutationen an anderen Genen in der Regel durch ihre aktive Kopie ausgleichen lassen, führen Schäden an den geprägten Genen zu mehr oder weniger schweren Erkrankungen“, sagt Prof. Bernhard Horsthemke, Leiter des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Essen und Koordinator des Netzwerks Imprinting-Erkrankungen. Derzeit kennen die Mediziner acht Krankheiten, bei denen geprägte Gene betroffen sind und die alle durch geistige oder körperliche Entwicklungsstörungen gekennzeichnet sind: etwa das Prader-Willi-, das Angelman- und das Silver-Russell-Syndrom, eine Form des Kleinwuchses. „Alle diese Krankheiten treten selten auf und lassen sich gut diagnostizieren“, sagt Horsthemke. Doch was genau bei ihrer Entstehung geschieht und wie die Prägefehler letztlich den Körper krankmachen, ist noch weitgehend unbekannt. Diesen biologischen Prozessen wollen Wissenschaftler an mehreren deutschen Kliniken und Forschungsinstituten in dem Netzwerk auf die Spur kommen. Die Hoffnung der Forscher: Wenn sie die Entstehungsmechanismen der bislang unheilbaren Krankheiten durchschau-

en, könnten sich diese irgendwann kurieren lassen. Diesen Weg versuchen die Wissenschaftler in einem Forschungsprojekt direkt zu gehen: „Die inaktiven Gen-Kopien sind zwar ausgeschaltet, aber dennoch vorhanden“, sagt Bernhard Horsthemke. „Daher versuchen wir, die stillgelegten Kopien wieder aufzuwecken.“ So lassen sich vielleicht auch die Symptome der Erkrankung beseitigen. In anderen Projekten erzeugen die Wissenschaftler aus dem Körpergewebe von Patienten Stammzellkulturen, um daran im Labor die Krankheitsmechanismen zu untersuchen.

Dass diese viel komplizierter sind, als die Forscher vor einigen Jahren noch geglaubt haben, belegt eine neue Entdeckung: Die Forscher fanden heraus, dass oft nicht nur ein Gen falsch geprägt ist, sondern Defekte an mehreren Genen dazu beitragen. Die Experten sprechen von multiplen Imprinting-Fehlern. „Da gibt es offenbar ein übergeordnetes Problem im Körper“, stellt Horsthemke fest. Auch das wollen die Forscher im Netzwerk Imprinting-Erkrankungen aufspüren. Von diesen Erkrankungen gibt es möglicherweise noch mehr als die acht heute bekannten. Ein Indiz dafür sind mehrere Gene, die offenbar auch fehlerhaft geprägt sein können – und die von den Wissenschaftlern des Netzwerks entdeckt wurden. So könnten sich manche Erkrankungen, die die Mediziner bisher nicht mit Imprinting-Defekten in Verbindung gebracht haben, auch auf diese Ursache zurückführen lassen. Die Arbeit der Forscher, die auch direkt mit Patienten zusammenarbeiten und verschiedene Selbsthilfegruppen unterstützen, bleibt also weiterhin spannend.



Prof. Dr. Bernhard Horsthemke
Koordinator Imprinting Erkrankungen
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Essen

Aktuelle Publikationen

Genome-wide methylation analysis of retrocopy-associated CpG islands and their genomic environment

Grothaus K, Kanber D, Gellhaus A, Mikat B, Kolarova J, Siebert R, Wieczorek D, Horsthemke B.

Epigenetics. 2016 Feb 18:0. [Epub ahead of print] PMID: 26890210

Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction

Begemann M, Ph.D., Zirn B, M.D., Ph.D., Santen G, M.D., Ph.D., Wirthgen E, Ph.D., Soellner L, M.Sc., Büttel HM, M.D.,

Schweizer R, M.D., van Workum W, Ph.D., Binder G, M.D., and Eggermann, T Ph.D. N Engl J Med 2015; 373:349-356 July 23, 2015

A maternal deletion upstream of the imprint control region 2 in 11p15 causes loss of methylation and familial Beckwith-Wiedemann syndrome

Beygo J, Joksic I, Strom TM, Lüdecke HJ, Kolarova J, Siebert R, Mikovic Z, Horsthemke B, Buiting K. Eur J Hum Genet. 2016 Feb 3. doi: 10.1038/ejhg.2016.3. [Epub ahead of print]

Array-based DNA methylation analysis in individuals with developmental delay/intellectual disability and normal molecular karyotype.

Kolarova J, Tangen I, Bens S, Gillissen-Kaesbach G, Gutwein J, Kautza M, Rydzanicz M, Stephani U, Siebert R, Ammerpohl O, Caliebe A. Eur J Med Genet. 2015 Aug;58(8):419-25. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.05.001. Epub 2015 May 21. PMID: 26003415 [PubMed - indexed for MEDLINE]