

Netzwerk für kognitive Störungen durch veränderte Chromatindynamik

Dem Chromatin auf der Spur

Chromatin ist ein Komplex aus DNA und Proteinen im Zellkern. Dieser Komplex wird durch dynamische Prozesse beeinflusst, die als Chromatin-Remodellierung bezeichnet werden und die Zugänglichkeit der genomischen DNA und damit das Ablesen von Genen regulieren. Fehler in der Organisation dieser Struktur können zu seltenen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Coffin-Siris-(CSS), Nicolaides-Baraitser-(NCBRS) und Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS), führen. Typisch für diese klinisch überlappenden Krankheitsbilder sind verschiedene Fehlbildungen und eine geistige Behinderung unterschiedlichen Grades. Ursächlich sind hierfür Mutationen einzelner Bausteine des SWI/SNF-Chromatin-Remodelling-Komplexes und dem Chromatin-assoziierten Komplex Cohesin, wengleich die zugrundeliegenden Mechanismen kaum bekannt sind.

Ziel des BMBF-Forschungsverbundes Chromatin-Net ist deshalb ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen, um letztlich zukünftige therapeutische Ansätze entwickeln zu können, sowie eine verbesserte Beratung und Versorgung der betroffenen Familien.

Chromatin-Net erforscht verschiedene seltene Erkrankungen, die alle auf einer veränderten Chromatinstruktur beruhen. Es werden unterschiedliche Methoden und Ansätze kombiniert, um die Krankheiten auf klinischer und molekularer Ebene zu charakterisieren. Die Analyse der klinischen Daten der Patientinnen und Patienten erfolgt mittels systematischer Kriterien. Computer-basierte Systeme gruppieren diese hierbei anhand ähnlicher Symptome. Parallel durchgeführte Genomsequenzierungen liefern umfassende genetische Informationen. Zudem dienen induzierbare pluripotente Stammzellen von Patientinnen und Patienten der zellbiologischen Analyse von Krankheitsmechanismen.

Obwohl es sich um seltene Erkrankungen handelt, konnten bisher über 300 Patienten mit CSS, NCBRS, CdLS und CdLS-ähnlichem Phänotyp für das Projekt gewonnen werden. Der Kontakt zu den Familien ist eng. Nationale und internationale Selbsthilfegruppen für CdLS existieren bereits



Prof. Dr. André Reis

Koordinator CHROMATIN-Net, Uniklinikum Erlangen

seit langem. Mit dem Ziel der Gründung auch einer nationalen Gruppe für CSS und NCBRS, wurden für Familien mit betroffenen Kindern zwei Elterntreffen in Süd- und Westdeutschland veranstaltet. Das Interesse der Familien ist groß und gilt besonders der Geno-Phänotyp-Korrelation. Der Kontakt zwischen den Familien erfolgt derzeit über soziale Medien und andere Internet-basierte Plattformen sowie die Webseiten des Verbunds (www.chromatin-net.de). Für die Diagnose und das Management des Cornelia-de-Lange-Syndroms wurde mit Beteiligung des Verbundes ein erstes internationales Konsensus-Papier erarbeitet.

Im Verbund wurden zudem bereits neue Gene für diese seltenen Erkrankungen der Chromatinstruktur identifiziert. Dies war in Anbetracht der großen Zahl an Patienten ohne bisherigen Nachweis einer Mutation ein wichtiges erstes Anliegen des Konsortiums.

Die molekularen Mechanismen ausgewählter Gene werden im Verbund weiter erforscht. Ein Pluspunkt des Verbunds ist die Verwendung einer einheitlichen Material-Basis von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und neuronalen Vorläuferzellen und Neuronen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Gruppen wesentlich erleichtert. Inzwischen setzt der Forschungsverbund auch Genom-editierte Stammzelllinien ein. Erste Ergebnisse umfassen neben der Identifikation neuer Gene auch die Aufklärung von Pathomechanismen wie der dominant negative Effekt des DPF2 beim CSS. Die im Vorfeld charakterisierten zellulären Modelle sollen zukünftig auch zur Erforschung komplexerer neuronaler Strukturen in Organoiden (mini brains) in vitro eingesetzt werden.

Aktuelle Publikationen

Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome

Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, Ishman SL, Kerr LM, Levin AV, Mulder PA, Ramos FJ, Wierzba J, Ajmone PF, Axtell D, Blagowidow N, Cereda A, Costantino A, Cormier-Daire V, FitzPatrick D, Grados M, Groves L, Guthrie W, Huisman S, Kaiser FJ, Koekkoek G, Levis M, Mariani M, McCleery JP, Menke LA, Metrena A, O'Connor J, Oliver C, Pie J, Piening S, Potter CJ, Quaglio AL, Redeker E, Richman D, Rigamonti C, Shi A, Tümer Z, Van Balkom IDC, Hennekam RC. *Nat Rev Genet.* 2018, doi: 10.1038/s41576-018-0031-0. [Epub ahead of print]

Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome

Vasileiou G, Vergarajauregui S, Ende S, Popp B, Büttner C, Ekici AB, Gerard M, Bramswig NC, Albrecht B, Clayton-Smith J, Morton J, Tomkins S, Low K, Weber A, Wenzel M, Altmüller J, Li Y, Wollnik B, Hoganson G, Plona MR, Cho MT, Deciphering Developmental Disorders Study, Thiel CT, Lüdecke HJ, Strom TM, Calpena E, Wilkie AOM, Wieczorek D, Engel FB, Reis A. *Am J Hum Genet.* 2018; 102:468-479.

Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype

Bramswig NC, Caluseriu O, Lüdecke HJ, Bolduc FV, Noel NC, Wieland T, Surowy HM, Christen HJ, Engels H, Strom TM, Wieczorek D. *Hum Genet.* 2017; 136:297-305.

α-Synuclein oligomers induce early axonal dysfunction in human iPSC-based models of synucleinopathies

Prots I, Grosch J, Brazdis RM, Simmnacher K, Veber V, Havlicek S, Hannappel C, Krach F, Krumbiegel M, Schütz O, Reis A, Wrasidlo W, Galasko DR, Groemer TW, Masliah E, Schlötzer-Schrehardt U, Xiang W, Winkler J, Winner B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115:7813-7818

Kontakt:

Prof. Dr. André Reis
Universitätsklinikum Erlangen
Humangenetisches Institut
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel 09131 85-22318
Fax 09131 85-23232
E-Mail: andre.reis@uk-erlangen.de