

Max-Planck-Gesellschaft

Presse-Information

PRI B 63 / 2002 (131)

4. Dezember 2002



Über die Maus zum Down-Syndrom: Welche Gene stecken dahinter?

Max-Planck-Forscher veröffentlichen Gen-Atlas des Chromosoms 21 und schaffen damit die Voraussetzung, um die genetischen Ursachen des Down-Syndroms zu ergründen

Das Chromosom 21 steht in direktem Zusammenhang mit einer der häufigsten genetischen Erkrankungen, der Trisomie 21, auch „Down-Syndrom“ genannt: Sind in den Körperzellen drei statt der üblichen zwei Kopien des Chromosoms 21 vorhanden, tritt bei den betroffenen Kindern eine stark verzögerte körperliche und geistige Entwicklung ein. Diese Erkrankung trifft eines von etwa 700 Neugeborenen. Welche der ungefähr 200 bis 250 Gene auf dem Chromosom 21 für die Symptome des Down-Syndroms verantwortlich sind, ist nach wie vor unklar. Wissenschaftler der Max-Planck-Institute für experimentelle Endokrinologie (Hannover), für molekulare Genetik (Berlin) und für Immunbiologie (Freiburg) haben jetzt – nach Untersuchungen an dem Modellorganismus Maus – detaillierte Karten vorgelegt, die die Aktivitätsmuster der Gene auf dem menschlichen Chromosom 21 beschreiben (*Nature*, 5. Dezember 2002). Die Ergebnisse, die in enger Kooperation mit Forschern aus Frankreich, Italien, der Schweiz und den USA entstanden sind, geben den Wissenschaftlern quasi einen „Atlas“ an die Hand, der es ermöglicht, die genetischen Ursachen dieser und weiterer an das Chromosom 21 gebundener Krankheiten aufzudecken.

Mit insgesamt etwa 34 Millionen Bausteinen ist das Chromosom 21 das kleinste menschliche Chromosom. Die Analyse seiner Gene ist medizinisch von großer Bedeutung, denn Kinder, die drei Kopien des Chromosoms 21 - auf Grund einer Fehlverteilung der Chromosomen während der Bildung von Ei- oder seltener auch Spermien-Zellen der Eltern - besitzen, leiden an einer der häufigsten genetischen Form der geistigen Behinderung, dem so genannten Down-Syndrom. Bereits im Mai 2000 wurde – unter wesentlicher Beteiligung des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik – die Sequenz des menschlichen Chromosoms 21 veröffentlicht.

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung
der Wissenschaften e.V.
Referat für Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

Hofgartenstraße 8
80539 München

Postfach 10 10 62
80084 München

Telefon: +49(0)89/2108-1276
Telefax: +49(0)89/2108-1207

E-Mail: presse@mpg-gv.mpg.de
Internet: www.mpg.de

Pressesprecher:
Dr. Bernd Wirsing (-1276)

Chef vom Dienst:
Dr. Andreas Trepte (-1238)

Biologie, Medizin:
Dr. Christina Beck (-1306)
Walter Frese (-1272)

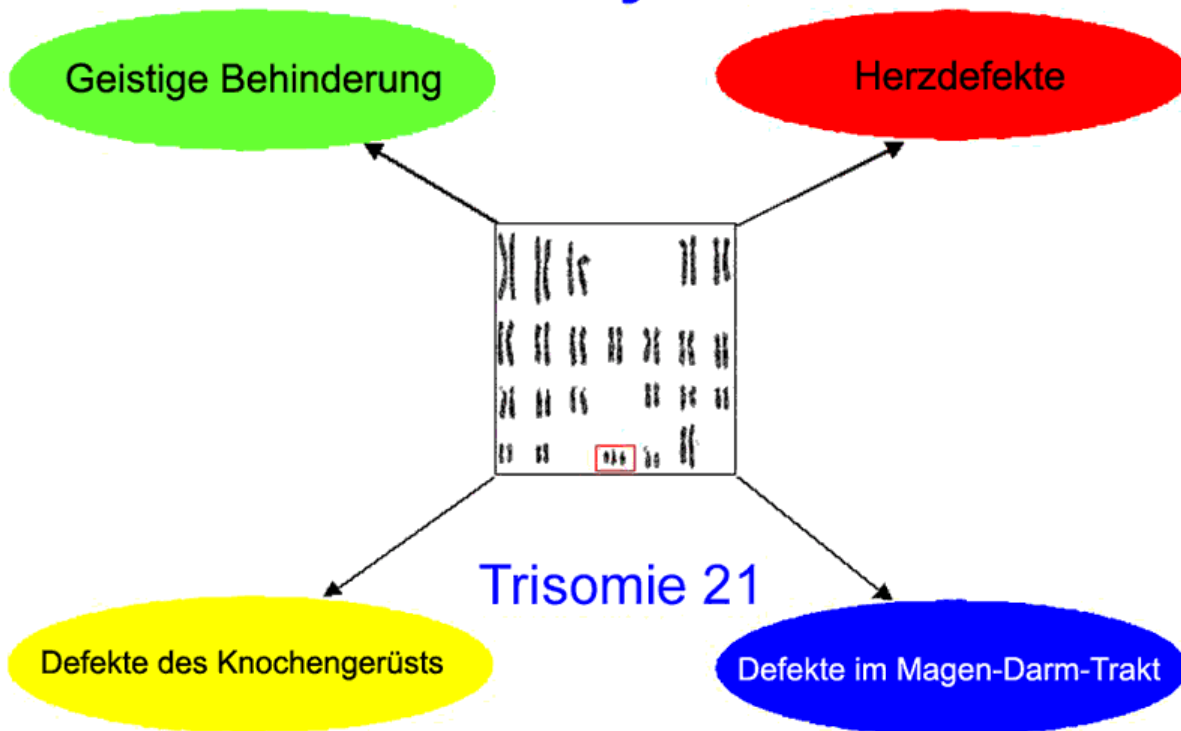
Chemie, Physik, Technik:
Eugen Hintsches (-1257)
Helmut Hornung (-1404)

Geisteswissenschaften:
Susanne Beer (-1342)

Online-Redaktion
Michael Frewin (-1273)

ISSN 0170-4656

Down-Syndrom



Allerdings ist es nur ein erster Schritt zu wissen, wie sich die genetischen Buchstaben anordnen. Ein vertieftes Verständnis der Funktion der Gene setzt eine Analyse ihrer Aktivität voraus: Wann, in welchem Umfang und in welchen Geweben wird die weitgehend immobile DNA-Sequenz eines Gens in eine mobile Form, die so genannte Botenribonukleinsäure (messenger RNA oder kurz mRNA) umgeschrieben, also transkribiert, und diese wiederum in die Aminosäuresequenz eines Proteins „übersetzt“, also exprimiert? Das Verständnis des Musters der Genaktivität, der so genannten Genexpression, ist ein entscheidender Schritt zum Verständnis der Funktion der Gene auf dem Chromosom. Die Forscher hoffen, auf diesem Wege jene Gene zu identifizieren, die eine wichtige Rolle bei den verschiedenen Krankheitsmerkmalen wie zum Beispiel dem Down-Syndrom spielen. Dadurch könnten sich langfristig auch Möglichkeiten ergeben, die pathologischen Folgen dieser Chromosomenfehlverteilung durch entsprechende medizinische Behandlung zu verringern und beispielsweise die Lebensqualität und -dauer der Betroffenen zu erhöhen.

Forschergruppen an insgesamt drei Max-Planck-Instituten haben jetzt – komplementär mit verschiedenen Technologien – die Aktivitätsmuster der Gene auf dem Chromosom 21 entschlüsselt. Dazu mussten sie allerdings einen Trick anwenden, da eine Analyse der Genaktivität in den verschiedenen Entwicklungsstadien eines Menschen natürlich nicht direkt möglich ist: Doch inzwischen liegt neben der Genomsequenz des Menschen auch die Sequenz des Mausgenoms vor. Anhand von Vergleichen konnten die Forscher dabei feststellen, dass das Mausgenom große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Genom hat. So finden sich auf den Maus-Chromosomen 10, 16 und 17 äußerst homologe Sequenzabschnitte zum menschlichen Chromosom 21. Die Forscher konnten somit eine Analyse der entsprechenden Genaktivitäten tatsächlich am Mausmodell durchführen.

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie um Dr. Bernhard Herrmann und des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik um Dr. Marie-Laure Yaspo erstellten gemeinsam mit den Arbeitsgruppen von Dr. Ruiz I. Altaba vom Skirball Institut (New York, USA) und Dr. Nadia Dahmane (CNRS, Marseille, Frankreich) eine so genannte Expressionskarte genau jener Gene in der Maus, die den Genen auf dem Chromosom 21 des Menschen entsprechen. Um die Aussagekraft ihrer Untersuchungen zu erhöhen, setzten die Max-Planck-Forscher drei verschiedene Techniken ein: Bei der so genannten „whole-mount in-situ Hybridisierung“ wird der gesamte Mausembryo mit einer Gen-spezifischen Sonde markiert, die durch Anfärbung sichtbar gemacht wird. Dadurch kann das Muster der Genexpression im gesamten Embryo sichtbar gemacht werden. Darüber hinaus wurde die Genexpression in Schnitten des Mausgehirns zwei Tage nach der Geburt detailliert untersucht - vor dem Hintergrund der besonderen Auswirkungen des Down-Syndroms auf dieses Organ. Schließlich wurde ein computerbasiertes Verfahren, der so genannte „elektronische Northern-blot“, eingesetzt. Dabei wird das Muster der Genexpression aus den im Rahmen der so genannten EST(expressed sequence tag)-Sequenzierung weltweit verfügbaren Datensätzen abgeleitet.

Eine vierte Technologie – neu entwickelt im Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie – erlaubt es, die Expressionsmuster von Tausenden von Genen in relativ kurzer Zeit weitgehend automatisch sichtbar zu machen. Gemeinsam mit den Teams von Dr. Stylianos Antonarakis (Genf) und Dr. Andrea Ballabio (Neapel) isolierten die Max-Planck-Wissenschaftler in Hannover zunächst relevante Abschnitte der entsprechenden Maus-Gene und stellten Gen-Sonden her. Über so genannte RNA-in situ-Hybridisierungen (ISH) wurden an Schnitten von Mäusembryonen dann die Expressionsmuster detektiert. Die daraus resultierenden ausgesprochen detailreichen Informationen ermöglichen die Rekonstruktion eines Gesamtbildes der Genaktivität im Gehirn und in verschiedenen Organen. Die als GenePaint bezeichnete Methode nutzten die Forscher, um insgesamt 6.500 Gewebeschnitte aus Mäuse-Embryonen zu analysieren. Für ihren „Chromosom 21-Atlas“ stellten die Forscher auch die Expressionsmuster in ganzen Embryonen dar.

Auf der Basis der eingesetzten Technologien konnten die Forscher schließlich mehrere Gene identifizieren, die an bestimmten Aspekten des Down-Syndroms beteiligt sein könnten. Dazu gehören Gene, die spezifisch im Herz exprimiert werden und die an den bei Down-Syndrom-Patienten häufig beobachteten Herzfehlbildungen mitwirken könnten. Für andere Gene wurde eine spezifische Expression in jenen Gehirnregionen beobachtet, in denen bei Down-Syndrom-Patienten ebenfalls Veränderungen beobachtet werden. Mit der vorliegenden Karte der Aktivitätsmuster jener Maus-Gene, die den Genen auf dem menschlichen Chromosom 21 entsprechen, bestehen somit gute Voraussetzungen, um den Ursachen der zahlreichen Fehlbildungen, die zum Krankheitsbild Down-Syndrom beitragen, nachgehen zu können.

Die Forscher am Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie haben die Genexpression jedoch nicht nur im Gehirn, sondern im gesamten Organismus der Maus kartiert. Ihre Ergebnisse sollen deshalb auch bei der Untersuchung weiterer Chromosomen zum Einsatz kommen. In Kooperation mit dem Baylor College of Medicine in Houston/USA entsteht dazu eine computergestützte digitale Bilddatenbank, in der die Expression von Genen im Gehirn und anderen Organen zwei- und dreidimensional dargestellt werden soll und auf die Wissenschaftler weltweit über das Internet (<http://www.genepaint.org>) zugreifen können.

Originalarbeiten:

The HSA21 expression map initiative: Group 1:Yorick Gitton, Nadia Dahmane, Sonya Baik, Ariel Ruiz i Altana; Group 2:Lorenz Neidhardt, Manuela Scholze, Bernhard G. Herrmann; Group 3: Pascal Kahlem, Alia Ben Kahla, Sabine Schrunner, Reha Yildirimman, Ralf Herwig, Hans Lehrach & Marie-Laure Yaspo

A gene expression map of human chromosome 21 orthologues in the mouse

Nature, 5. Dezember 2002-12-04

A. Reymond, V. Marigo, M. B. Yaylaoglu, A. Leoni, C. Ucla, N. Scamuffa, C. Caccioppoli, E.T. Dermitzakis, R. Lyle, S. Banfi, G. Eichele, S. E. Antonarakis, A. Ballabio

Human chromosome 21 gene expression atlas in the mouse

Nature, 5. Dezember 2002

Weitere Informationen erhalten Sie von:

Dr. Marie-Laure Yaspo (<http://chr21.rz-berlin.mpg.de>)

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

(<http://www.mpimg-berlin-dahlem.mpg.de>)

Tel: (0 30) 84 13 - 13 56

E-Mail: yaspo@molgen.mpg.de

Ergebnisse des MPI für molekulare Genetik im Internet: <http://chr21.molgen.mpg.de/hsa21>

Karola Neubert

Pressebeauftragte

Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie, Hannover

(<http://www.mpihan.mpg.de>)

Tel.: (05 11) 53 59 - 1 20

E-Mail: murat.yaylaoglu@mpihan.mpg.de

Ergebnisse des MPI für experimentelle Endokrinologie im Internet: <http://tigem.it/ch21exp>