



Pressemitteilung

15. Dezember 2008

Wie viele Finger hat die Hand?

Berliner Wissenschaftler beschreiben molekularen Mechanismus der Entstehung der Vielfingrigkeit

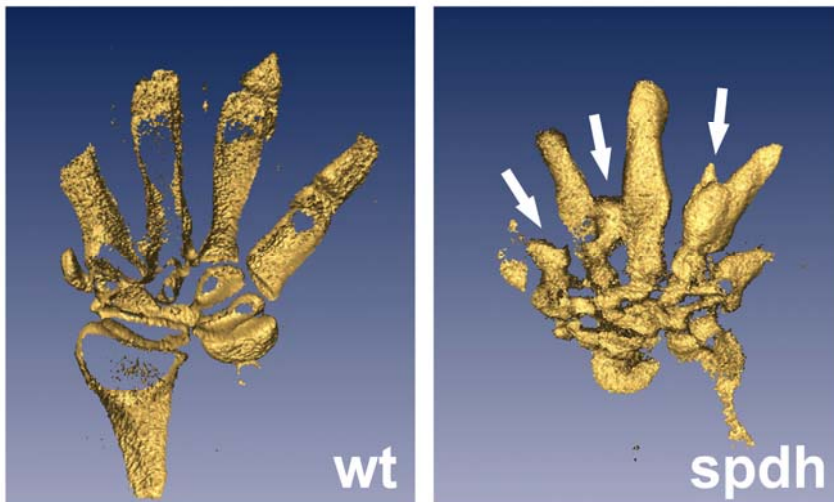
Hände schütteln, Händchenhalten, Handauflegen – für viele kulturelle Verhaltensweisen und Ausdrucksformen ist die Hand unerlässlich. Wie diese aussehen muss, ist auch jedem klar. Schon kleine Kinder wissen, dass fünf Finger das Wichtigste einer jeden Hand sind. In einigen Fällen können jedoch sechs oder mehr Finger vorkommen. Einzelne Finger können nach ihrer Entstehung wieder miteinander verwachsen, Mediziner sprechen in diesen Fällen von Synpolydaktylien. Forschern des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik und der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist es jetzt gelungen, die molekularen Mechanismen bei der Entstehung solcher Synpolydaktylien aufzuklären. In der renommierten Fachzeitschrift „Journal of Clinical Investigation“ beschreiben die Wissenschaftler um Stefan Mundlos, dass die zusätzlichen Finger durch unkontrollierte Knorpelbildung entstehen, die durch einen Mangel an Retinsäure in den betreffenden Regionen der Extremitätenknospe hervorgerufen wird. (Kuss et al., J. Clin. Invest. 119(1), 2009, doi: 10.1172/JCI36851, advance online publication December 15, 2008)

Seit längerem ist bekannt, dass die Synpolydaktylie durch eine Mutation des sogenannten Hoxd13-Gens ausgelöst wird. Hox-Gene sind eine hoch konservierte Gruppe von Genen, die für die Steuerung weiterer, nachgeschalteter Gene verantwortlich sind. Während der Embryonalentwicklung spielen sie eine wichtige Rolle bei der Anlage der verschiedenen Körperachsen und der Extremitäten. Das Hoxd13-Gen besitzt im Normalfall eine Region, in der 15mal hintereinander die Sequenz für die Aminosäure Alanin vorkommt. Bei Patienten mit Synpolydaktylie ist diese Reihe um mindestens sieben weitere Alanine verlängert. Die Fehlbildung wird um so schwerwiegender, je höher der Anzahl an wiederholten Alaninen ist. Der Erbgang der Synpolydaktylie ist dominant, d.h., für die Entstehung genügt es, wenn nur eine Kopie des Gens (von Mutter oder Vater) verändert ist. Das Krankheitsbild wird allerdings noch schwerer, wenn beide Elternteile das mutierte Gen tragen.

Ziel der Berliner Wissenschaftler war die Aufklärung der Mechanismen, die zur Entstehung der überzähligen Finger und dem anschließenden Verwachsen führen. Dafür untersuchten die Forscher Mäuse, die aufgrund einer Genveränderung sechs



oder mehr Finger haben. Dabei entsprach die Genveränderung der Tiere der Veränderung des menschlichen Erbgutes bei Synpolydaktylie.



3D Modell zum Mechanismus der Synpolydaktylie

Die Abbildung zeigt 3D-Modelle von sich entwickelnden Fingern bei zwei Wochen alten Maus-embryonen. Im gesunden Wildtyp (wt) sind die knorpeligen Fingeranlagen deutlich erkennbar. Im Modell der Maus, die die untersuchte Genveränderung aufweist (spd-Mutante), entsteht zusätzlicher Knorpel in den Fingerzwischenräumen. Dieser verschmilzt teilweise mit den Anlagen der Finger (Pfeile).

Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass zwei verschiedene Mechanismen für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlich sind. Zum einen aktiviert Hoxd13 das Enzym Raldh2, welches im Bereich der späteren Hand Vitamin A zu Retinsäure umwandelt. Retinsäure verhindert im Bereich der Fingerzwischenräumen, dass sich embryonale Vorläuferzellen zu Knorpelzellen umwandeln. Im Gegensatz hierzu finden sich in den Bereichen, in denen die Finger entstehen, kein Hoxd13 und somit keine Retinsäure. Entsprechend können sich hier Knorpelzellen bilden, die im Laufe der weiteren Entwicklung zu Fingern werden. Das veränderte Hoxd13 ist deutlich weniger wirksam als die normale Form. Dadurch entsteht zu wenig Retinsäure im Bereich der späteren Hand, entsprechend wandeln sich mehr Vorläuferzellen in Knorpelzellen um und die Anzahl an Fingern steigt an. Daneben signalisiert die veränderte Form von Hoxd13 den Vorläuferzellen aber auch selber, dass sie sich zu Knorpelzellen umwandeln sollen. Dies verstärkt die Knorpelbildung an falscher Stelle noch weiter. Um den Mangel an Retinsäure zu beheben verabreichten die Forscher trächtigen Mäusen mit der entsprechenden Genveränderung Retinsäure. Daraufhin wurden Nachkommen geboren, die wieder die normale Zahl von fünf Fingern hatten.

„Bisher gingen Wissenschaftler davon aus, dass die Bildung zusätzlicher Finger durch die Verdopplung bereits existierender Fingeranlagen entsteht, also bereits vorhandene Finger dupliziert werden“, erläutert Stefan Mundlos, Leiter der Gruppe, die die Untersuchungen durchgeführt hat. „Wir konnten jedoch beweisen, dass die Synpolydaktylien durch Differenzierungsdefekte entstehen. Das bedeutet, dass völlig neue Finger gebildet werden, die keinem der normalerweise vorkommenden Finger entsprechen.“

Originalveröffentlichung:

Kuss, P., Villavecencio-Lorini, P., Witte, F., Klose, J., Albrecht, A.N., Seemann, P., Hecht, J., Mundlos, S. Mutant Hoxd13 induces extra digits in a mouse model of synpolydactyly directly and by decreasing retinoic acid synthesis. *Journal of Clinical Investigation* 119(1), January 2009, doi: 10.1172/JCI36851, advance online publication December 15, 2008

Kontakt (Pressestelle):

Dr. Patricia Marquardt
Max-Planck-Institut
für molekulare Genetik
Innestr. 63-73
14195 Berlin

Tel.: +49 30 8413-1716
Fax: +49 30 8413-1671
Email: patricia.marquardt@molgen.mpg.de