

Pressemitteilung

Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)

Dr. Eberhard Fritz

10.08.2009

<http://idw-online.de/de/news328734>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional



Leuchtende Niere hilft bei der Entdeckung von Nierenkrebs-Genschaltern

Das Wilms-Tumor-Gen WT₁ spielt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der Niere. Eine Fehlfunktion dieses Genes führt zu Nierenkrebs bei Kindern. Forscher am Fritz-Lipmann-Institut in Jena haben nun mit Hilfe des Zebrafisches "genetische Schalter" gefunden, die das WT₁-Gen aktivieren.

Das Wilms-Tumor-Gen WT₁ ist während der Embryonalentwicklung maßgeblich an der Ausbildung einer gesunden und korrekt funktionierenden Niere beteiligt. Ist dieser Entwicklungsprozess gestört, beispielsweise durch seltene Mutationen im WT₁-Gen, kommt es im Kleinkindalter zur Ausbildung von Nierenkrebs, dem so genannten Nephroblastom oder Wilms-Tumor.

Das WT₁-Gen wird zu einer genau festgelegten Zeit und nur in klar definierten Bereichen des Embryos aktiviert, so auch in der sich entwickelnden Niere. "Unser Ziel war es, die Mechanismen dieser hochspezifischen Aktivierung des WT₁-Gens zu erforschen" sagt der Entwicklungsgenetiker Prof. Dr. Christoph Englert vom Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena. Seiner Forschungsgruppe gelang es nun, zusammen mit Experten in der Genomanalyse am FLI, zwei DNA-Abschnitte im Genom des Zebrafisches zu finden, die dem WT₁-Gen benachbart sind und es als "genetische Schalter" (enhancer) aktivieren können.

Für eines der beiden Schalter-Elemente konnten sie zudem zeigen, dass es die Aktivierung des WT₁-Gens durch Retinsäure vermittelt. Retinsäure ist ein Vitamin-A-Abkömmling und wird als Botenstoff in verschiedenen Geweben des Embryos ausgeschüttet. In der Zielzelle angekommen, gelangt die Retinsäure in den Zellkern und bewirkt dort die Bindung von Proteinen, den so genannten Transkriptionsfaktoren, an das DNA-Schalter-Element. Dies führt zur Aktivierung des nachfolgenden WT₁-Gens.

Im Vergleich zwischen Mensch und Maus weist das WT₁-Gen nur wenige Unterschiede auf und besitzt auch bei den Fischen eine ähnliche Struktur und Funktion wie im Menschen. "Wir waren uns daher sicher, dass die gefundenen Aktivatoren auch beim Menschen eine bedeutende Rolle spielen", so Dr. Frank Bollig, der die Arbeiten maßgeblich vorangetrieben hat. Tatsächlich konnten die Forschergruppen in Jena das Pendant zu dem Schalter-Element, welches auf Retinsäure anspricht, auch im Menschen finden und seine Funktion in Zellkulturexperimenten bestätigen.

Aus den Forschungsarbeiten entstand außerdem ein sehr nützliches Werkzeug für die Nierenforschung: Durch die Kopplung der identifizierten Schalter-Elemente mit dem Gen für das so genannte "grün-fluoreszierende Protein" (GFP) entstanden gentechnisch veränderte Zebrafische. Das Besondere daran: in diesen Fischen leuchtet die sich entwickelnde, embryonale Niere intensiv grün und wird dadurch sichtbar gemacht. In Zusammenarbeit mit Forschern der Universität Freiburg um Prof. Dr. Gerd Walz wurden diese Fische genutzt, um die Funktion von weiteren Genen der Nierenentwicklung zu untersuchen. So konnte mit Hilfe der grün leuchtenden Nieren gezeigt werden, dass eine gestörte Funktion der Gene Fat₁ und Scribble zur Ausbildung von Nierenzysten führt.

Nierenerkrankungen und deren Folgeerscheinungen wie Bluthochdruck und Hormonstörungen zählen zu den häufigsten und kostenintensivsten Beschwerden insbesondere der älteren Bevölkerung. "Mit unseren neuen Erkenntnissen

erhoffen wir die Mechanismen der Nierenentwicklung und damit auch deren Erkrankung besser zu verstehen", so die Wissenschaftler vom Leibniz-Institut für Altersforschung.

Publikationen:

Bollig, F., Perner, B., Besenbeck, B., Köthe, S., Ebert, C., Taudien, S. & Englert, C.

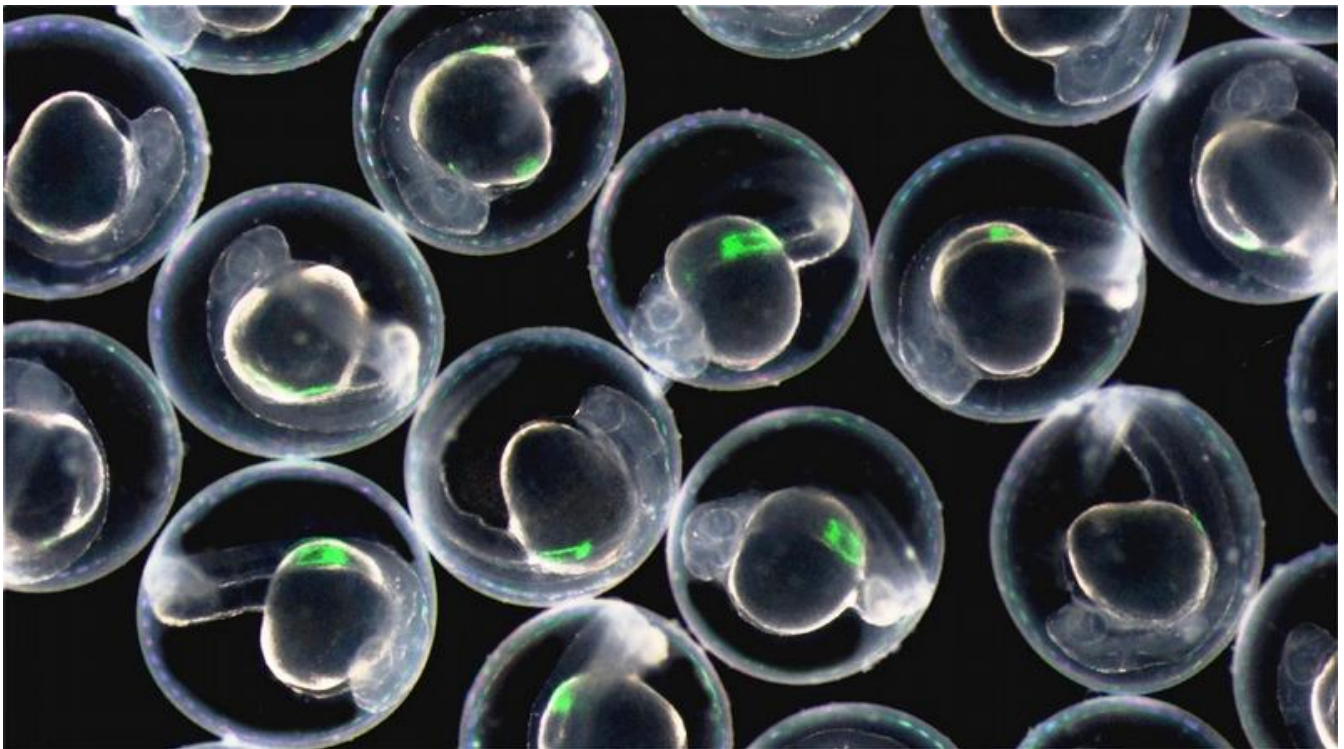
A highly conserved retinoic acid responsive element controls wt1a expression in the zebrafish pronephros.

Development 136:2873-2881, (epub 7. August, 10.1242/dev.031773).

Skouloudaki, K., Puetz, M., Simons, M., Courbard, J.-R., Boehlke, C., Hartleben, B., Engel, C., Moeller, M.J., Englert, C., Bollig, F., Schäfer, T., Ramachandran, H., Mlodzik, M., Huber, T.B., Kuehn, W., Kim, E., Kramer-Zucker, A., & Walz, G. (2009)

Scribble participates in Hippo signaling, and is required for normal zebrafish pronephros development.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 8579-8584.



Die Abbildung zeigt 26 Stunden-alte Zebrafischembryonen. Gut sichtbar ist die Eihülle, der kugelige Dotter, der den Tieren zu diesem Zeitpunkt als Nahrungsvorrat dient, sowie die unter dem Fluoreszenzlicht grün leuchtenden Nieren der Embryonen.

B. Perner, FLI