

Pressemitteilung

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Barbara Bachtler

08.09.2010

<http://idw-online.de/de/news385552>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional

MDC MAX-DELBRÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
BERLIN-BUCH

IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT e.V.

Forscher entdecken Gennetzwerk, das Entstehung von Diabetes begünstigt

Diabetes Typ 1 ist eine derzeit noch unheilbare Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört. Patienten müssen deshalb ihr Leben lang Insulin spritzen. Im Rahmen einer internationalen Studie haben Forscher erstmals ein ganzes Netzwerk an Genen aufgedeckt, das an der Entstehung des insulinabhängigen Typs der Zuckerkrankheit beteiligt ist. Zudem identifizierten sie den Rezeptor, der dieses Netzwerk steuert. Die Federführung der Studie haben Forscher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch sowie des Imperial College London (Nature, .doi: 10.1038/nature09386)*.

Ob ein Gen abgelesen und in das entsprechende Proteinprodukt übersetzt wird oder nicht, ist unter anderem abhängig von sogenannten Transkriptionsfaktoren. Diese binden an regulatorische Regionen eines Gens und können es auf diese Weise stilllegen oder in der gewünschten Stärke ablesen lassen. Doch reguliert ein Transkriptionsfaktor in der Regel nicht nur einzelne Gene, sondern ganze Gennetzwerke. „In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Risikogenen entdeckt, die die Entstehung verschiedener Erkrankungen begünstigen. Allerdings ist bislang in den seltensten Fällen der molekulare Mechanismus bekannt, über den diese erblichen Risikofaktoren die Krankheitsentstehung begünstigen“, erklärt Prof. Dr. Norbert Hübner, Leiter der jetzt veröffentlichten Studie, die in Zusammenarbeit mit Dr. Stuart A. Cook vom Imperial College London durchgeführt wurde. Prof. Hübner ist Mitglied des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und forscht am MDC. „Wir haben nun einen Transkriptionsfaktor identifiziert, der ein Gennetzwerk steuert, in das mehrere bekannte Diabetes mellitus Typ 1-Risikogene eingebunden sind.“, führt er weiter aus.

Aufspüren konnten die Forscher das Gennetzwerk, das der Transkriptionsfaktor IRF7 (interferon regulatory factor 7) reguliert, über Untersuchungen an einem Rattenmodell. Das Netzwerk, das die Forscher iDIN (IRF7-driven inflammatory network) genannt haben, enthält 305 Gene. Darunter sind mehrere Gene, die insbesondere in Makrophagen, den „Fresszellen“ des Immunsystems, eine Rolle spielen. Diese Immunzellen sind beispielsweise an der Bekämpfung von Viren, aber auch an der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 maßgeblich beteiligt. Diabetes Typ 1 tritt zumeist bereits im Kindes- oder Jugendalter auf, etwa nach einer Virusinfektion wie der Mumps. Die Zellen des Immunsystems, die die Viruserkrankung bekämpfen, richten sich fälschlicherweise gegen die körpereigenen, Insulin-produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse und zerstören sie. Die Medizin spricht in solchen Fällen von Autoimmunerkrankungen.

Rezeptor identifiziert, der das Gennetzwerk steuert

Die jetzigen Untersuchungen zeigen, dass die in den Makrophagen aktivierten Signalwege, die an der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 beteiligt sind, mit Signalwegen überlappen, die durch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus angeschaltet werden. So konnten die Wissenschaftler das Gen Ebiz (Epstein-Barr virus-induced gene 2) als Kandidaten identifizieren, der die Expression des Transkriptionsfaktors IRF7 und damit das Gennetzwerk iDIN beeinflusst. Das Gen Ebiz kodiert für ein Rezeptormolekül, das von den Forschern auf Makrophagen verschiedener Gewebe der Maus nachgewiesen werden konnte. „Wir konnten durch Untersuchungen im Maus- und im Rattenmodell zeigen, dass Tiere, die weniger EBiz-Protein bilden, mehr Makrophagen haben als Kontrolltiere.“

Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu überprüfen, wurde auf Daten der Mainzer Gutenberg-Herz-Studie (GHS) zurückgegriffen. Prof. Dr. Stefan Blankenberg, einer der beiden Leiter der GHS und ebenfalls NGFN-Mitglied, erklärt: „Wir analysierten genomweite Expressionsdaten von isolierten Monozyten, die von 1.490 gesunden Personen stammen.“ Monozyten sind im Blut zirkulierende Immunzellen, die ausreifen und sich zu Makrophagen entwickeln können. „Tatsächlich gelang es uns, ein von dem Transkriptionsfaktor IRF7 gesteuertes Gennetzwerk im Menschen nachzuweisen, das dem iDIN Gennetzwerk der Ratte stark ähnelt, und damit die Gültigkeit der Ergebnisse für den Menschen zu untermauern.“

Um die Legitimität der erhobenen Befunde zusätzlich abzusichern, wurde eine zweite, von der GHS unabhängige Probandengruppe in die Analyse einbezogen. Daten von 758 Personen aus dem EU-Projekt Cardiogenics bestätigten die Erkenntnisse der Wissenschaftler. Leiter des in Lübeck koordinierten Projekts sind Prof. Dr. Heribert Schunkert und Prof. Dr. Jeanette Erdmann, ebenfalls Wissenschaftler aus dem NGFN und Mitautoren der Studie.

„Die weitere Analyse der Daten“, fasst Prof. Hübner zusammen, „zeigte, dass die iDIN Gene das Diabetes mellitus Typ 1 Risiko tatsächlich beeinflussen und der Rezeptor EBI2, der die iDIN Gene reguliert, eine Rolle bei der Entstehung dieser Autoimmunerkrankung spielt. Zusätzlich konnten wir die Bedeutung der Makrophagen in der Krankheitsentstehung unterstreichen sowie aufzeigen, dass bei Diabetes mellitus Typ 1 und Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus ähnliche Signalwege beteiligt sind.“

Originaltitel der Publikation:

A trans-acting locus regulates an anti-viral expression network and type 1 diabetes risk

Autoren: M. Heinig, E. Petretto, C. Wallace, L. Bottolo, M. Rotival, H. Lu, Y. Li, R. Sarwar, S.R. Langley, A. Bauerfeind, O. Hummel, Y.-A. Lee, S. Paskas, C. Rintisch, K. Saar, J. Cooper, R. Buchan, E.E. Gray, J.G. Cyster, Cardiogenics Consortium, J. Erdmann, C. Hengstenberg, S. Maouche, W.H. Ouwehand, C.M. Rice, N.J. Samani, H. Schunkert, A.H. Goodall, H. Schulz, H. Roider, M. Vingron, S. Blankenberg, T. Münzel, T. Zeller, S. Szymczak, A. Ziegler, L. Tiret, D.J. Smyth, M. Pravenec, T.J. Aitman, F. Cambien, D. Clayton, J.A. Todd, N. Hubner und S.A. Cook

Nature advance online publication 08.09.2010: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09386>

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Untersuchung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen seit 2001 im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Die Förderung wird seit 2008 im Bereich NGFN-Plus in dem Programm der Medizinischen Genomforschung fortgeführt. Die hier vorgestellten Arbeiten wurden unter Beteiligung des Integrierten Verbundes Genetik des Herzversagens (Koordinator Prof. Dr. Hugo A. Katus, Heidelberg) im Rahmen von NGFN-Plus angefertigt. www.ngfn.de

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Das MDC wurde 1992 auf dem Campus Berlin-Buch gegründet. Es ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und erhält seine Grundfinanzierung von jährlich rund 61 Millionen Euro zu 90 Prozent vom Bundesforschungsministerium und zu zehn Prozent vom Land Berlin. Hinzu kommen von den Forschern eingeworbene Drittmittel von jährlich mehr als 20 Millionen Euro. Am MDC arbeiten derzeit 1 423 Menschen, davon sind rund 1 022 Wissenschaftler, unter ihnen rund 440 Gastforscher. Es kooperiert eng mit der Charité, dem Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und dem Biotechnologiepark auf dem Campus mit seinen 50 Firmen und 740 Mitarbeitern. Insgesamt arbeiten auf dem Campus Berlin-Buch über 2 200 Menschen.

Kontakt:

Prof. Dr. Norbert Hübner

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Tel.: 030-9406-2530

E-Mail: nhuebner@mdc-berlin.de

Pressekontakte:

Dr. Silke Argo

NGFN Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, Vo25

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Tel.: 06221-424743

Fax: 06221-424651

E-Mail: s.argo@dkfz.de

Internet: www.ngfn.de

Barbara Bachtler

Pressestelle

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Robert-Rössle-Straße 10

13125 Berlin

Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96

Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33

e-mail: presse@mdc-berlin.de

<http://www.mdc-berlin.de/>



Nationales
Genomforschungsnetz

Logo