

Pressemitteilung**Technische Universität München****Dr. Ulrich Marsch**

13.06.2017

<http://idw-online.de/de/news676210>Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Informationstechnik, Medizin
überregional**Seltene Erbkrankheiten: Neuer Ansatz nutzt RNA, um verantwortliche Gene zu finden**

Bei gut der Hälfte aller Patienten mit seltenen Erbkrankheiten bleibt unklar, welche Stelle im Genom genau für die Krankheit verantwortlich ist. Ein Grund dafür ist die gigantische Menge an Informationen in den menschlichen Genen. Forscherinnen und Forscher aus Informatik und Medizin haben jetzt eine mögliche Lösung gefunden: Bei dem neuen Verfahren eines Teams der Technischen Universität München (TUM) und des Helmholtz Zentrums München wird nicht nur die DNA, sondern auch die RNA untersucht. Dadurch steigen die Trefferchancen bei der Suche deutlich.

In ihrer Gesamtheit sind sogenannte seltene Erkrankungen alles andere als selten. Etwa acht Prozent der Weltbevölkerung sind von ihnen betroffen. Der Großteil dieser Erkrankungen hat genetische Ursachen.

Um Therapien entwickeln zu können, ist es wichtig, herauszufinden, welche Gene die Krankheiten auslösen. Seit einigen Jahren sind Forscherinnen und Forscher in der Lage, das gesamte Genom zu sequenzieren, also aus Gewebeproben eine Liste mit allen Informationen aus dem Erbgut eines Patienten zu erstellen. In dem sequenzierten Genom steckt auch die Information zu den krankmachenden Veränderungen. Die Schwierigkeit besteht darin, sie zu finden.

Schwierige Ausgangsbedingungen

„Stellen Sie sich eine Liste mit drei Millionen Basenpaaren vor, das ist schon für sich genommen eine große Menge an Daten“, sagt Dr. Holger Prokisch, Gruppenleiter am Institut für Humangenetik der TUM und dem Helmholtz Zentrum München. Findet man in dieser Aufstellung veränderte Gene, heißt das noch lange nicht, dass sie die Ursache der Erkrankung sind: Jeder Mensch trägt Genvarianten in sich, in den meisten Fällen sind sie harmlos.

Um überhaupt Aussagen dazu treffen zu können, welche Teile des Genoms verändert sind, muss man mehrere Datensätze vergleichen. Ohne Computerprogramme wäre die Suche völlig aussichtslos, aber auch mit ihnen geht es nicht ohne Tricks. Um die Datenmenge einzuschränken, wird die Suche beispielsweise oft auf die „codierenden“ Teile des Genoms beschränkt. Dadurch fallen Bereiche aus der Analyse heraus, die keinen konkreten Bauplan für ein Molekül enthalten. Dennoch liegt die Erfolgsquote mit diesem Ansatz bei gerade einmal 50 Prozent.

Ein internationales Team aus Medizin und Informatik um Holger Prokisch und Julien Gagneur, Professor für Computergestützte Biologie an der TUM, hat einen neuen Ansatz entwickelt, um bisherige Methoden zu ergänzen.

Ein neuer Ansatz bringt neue Ergebnisse

„Unsere Ansatz war es, nicht nur die DNA aus Zellen zu sequenzieren, sondern auch die RNA“, sagt Laura Kremer, Erstautorin der Studie. RNA, kurz für Ribonukleinsäure, nennt man eine Gruppe von Molekülen in der Zelle, die unter anderem die Bauanleitungen in der DNA umsetzen. Aus dem Aufbau der RNA-Moleküle und ihrer Anzahl konnte das

Team Rückschlüsse auf bestimmte Probleme in der DNA ziehen.

„Ein besonderer Vorteil dieser Methode ist, dass eine Sequenzierung der RNA Fehler zeigt, die bei der Umsetzung des Codes aus der DNA entstehen. Auch wenn in der Bauanleitung für ein Molekül selbst keine Abweichung enthalten ist, können Variationen in den nicht-codierenden Teilen des Genoms beeinflussen, wie dieser Plan umgesetzt wird“, erläutert Daniel Bader, ebenfalls Erstautor. Wenn man nur die codierenden Teile des Genoms untersucht, werden diese Variationen nicht erfasst. Eine Sequenzierung des gesamten Genoms würde dagegen zwar alle Abweichungen zeigen, aber keine Schlüsse auf ihre Auswirkungen zulassen.

Das Team untersuchte Kulturen aus Hautzellen von 48 Patientinnen und Patienten mit mitochondrialen Erberkrankungen. Bei diesen Erkrankungen ist der Stoffwechsel der einzelnen Zellen beeinträchtigt. Mithilfe neuer Algorithmen konnte in zehn Prozent der Proben das auslösende Gen ermittelt werden, bei den restlichen 90 Prozent konnte die Zahl der möglichen Kandidaten auf wenige Gene reduziert werden.

Ein neuer Standard?

Holger Prokisch zufolge lässt sich das Verfahren anpassen, um neben mitochondrialen auch andere Erberkrankungen zu analysieren. „Darüber hinaus nutzen wir Hautzellen für unsere Zellkulturen, die lassen sich relativ schmerzfrei entnehmen, was gerade bei kranken Kleinkindern wichtig ist.“ Parallel zu Prokisch, Gagneur und ihrem Team hatte ein Team des Broad Institute in den USA an einem ähnlichen Ansatz gearbeitet. Ausgangsmaterial der Zellkulturen war jedoch Muskelgewebe, das nur mit einem größeren Eingriff entnommen werden kann.

Julien Gagneur ist überzeugt, dass RNA-Sequenzierungen in Zukunft neben der Genomanalyse zur Routinemethode für Ärztinnen und Ärzte werden: „Um die Ursachen für genetisch bedingte seltene Krankheiten zu finden, ist es unbedingt notwendig, auch den nicht-codierenden Teil des Genoms zu untersuchen. Genau das kann unsere Methode leisten.“

Die vorliegende Studie wurde unter anderem durch zentrale Drittmittelförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen des E-Rare Projekts GENOMIT und von e:Med ermöglicht.

Publikation:

L. S. Kremer, D. M. Bader, C. Mertes, R. Kopajtich, G. Pichler, A. Iuso, T. B. Haack, E. Graf, T. Schwarzmayr, C. Terrile, E. Koňářková, B. Repp, G. Kastenmüller, J. Adamski, P. Lichtner, C. Leonhardt, B. Funalot, A. Donati, V. Tiranti, A. Lombes, C. Jardel, D. Gläser, R. W. Taylor, D. Ghezzi, J. A. Mayr, A. Rötig, P. Freisinger, F. Distelmaier, T. M. Strom, T. Meitinger, J. Gagneur & H. Prokisch. "Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing". Nature Communications 8 (2017), doi:10.1038/ncomms15824.

Kontakt:

Prof. Dr. Julien Gagneur
Technische Universität München
Professur für Computational Biology
Tel: +49 (89) 289-19411
julien.gagneur@tum.de

Dr. Holger Prokisch
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Institut für Humangenetik
Tel: +49 89 3187-2890

holger.prokisch@tum.de

URL zur Pressemitteilung: <https://www.nature.com/articles/ncomms15824> Volltext der Publikation

URL zur Pressemitteilung: <https://www.gagneurlab.in.tum.de/> Arbeitsgruppe Prof. Gagneur

URL zur Pressemitteilung: <https://www.helmholtz-muenchen.de/ihg/research/groups/research-group-genetics-of-mitochondrial-disorders/overview/index.html> Arbeitsgruppe Dr. Prokisch