

Pressemitteilung

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft

Gunjan Sinha

28.05.2024

<http://idw-online.de/de/news834236>

Buntes aus der Wissenschaft, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional



Genetischer Mosaizismus häufiger als gedacht

Blutstammzellen von gesunden Menschen zeigen chromosomale Veränderungen, wie Forschende des Max Delbrück Center und des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie in „Nature Genetics“ berichten. Dies deutet darauf hin, dass genetische Mosaik zu altersbedingten Krankheiten beitragen könnten.

In einer Studie unter der Leitung von Professor Jan Korbelt, leitender Wissenschaftler und Leiter der Datenwissenschaften am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL), und Dr. Ashley Sanders, Gruppenleiterin am Berliner Institut für Medizinische Systembiologie des Max Delbrück Center (MDC-BIMSB), haben Forschende herausgefunden, dass etwa eine von 40 menschlichen Knochenmarkszellen massive Chromosomenveränderungen – zum Beispiel bei Kopienzahlvariationen und chromosomalen Umlagerungen – aufweist, ohne dass eine offensichtliche Krankheit oder Anomalie vorliegt. Darüber hinaus wiesen Zellproben von über 60-Jährigen tendenziell eine höhere Anzahl von Zellen mit solchen Genomveränderungen auf. Das weist auf einen bisher unbekanntem Mechanismus hin, der zu altersbedingten Krankheiten beitragen kann. Die Studie wurde in der Zeitschrift „Nature Genetics“ veröffentlicht.

„Die Studie unterstreicht, dass wir alle Mosaik sind“, sagt Korbelt. „Selbst vermeintlich normale Zellen tragen alle möglichen Genmutationen in sich. Letztlich bedeutet das, dass es mehr genetische Unterschiede zwischen einzelnen Zellen in unserem Körper gibt als zwischen uns Menschen.“

Nachweis von subtilen Genom-Details in Einzelzellen

Sowohl Korbelt als auch Sanders untersuchen, wie genetische Strukturveränderungen – Deletionen, Duplikationen, Inversionen und Translokationen großer Abschnitte des menschlichen Genoms – zur Entstehung von Krankheiten beitragen. Im Hinblick auf Krebs ist bekannt, dass genetische Mutationen dazu führen können, dass Zellen unkontrolliert wachsen und sich ein Tumor bildet, erklärt Sanders. „Wir verwenden ähnliche Ansätze, um zu verstehen, wie sich nicht-krebsartige Krankheiten entwickeln“, fügt sie hinzu.

Die Entdeckung wurde durch eine Einzelzell-Sequenzierungstechnologie, die sogenannte Strand-Seq, möglich. Dabei handelt es sich um eine spezielle DNA-Sequenzierungstechnik, mit der kleinste Details von Genomen in Einzelzellen aufgedeckt werden können, die mit anderen Methoden nur schwer zu erkennen sind. Sanders ist eine Wegbereiterin dieser Technologie. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit war sie an der Entwicklung des Strand-Seq-Verfahrens beteiligt, das sie später als Post-Doc in Korbelt's Labor mit Kolleg*innen weiter verfeinerte.

Mit Strand-Seq können Forschende strukturelle Veränderungen in einzelnen Zellen mit höherer Präzision und Auflösung nachweisen als mit jeder anderen Sequenzierungstechnologie, so Sanders. Die Technologie hat zu einem völlig neuen Verständnis von genetischen Mutationen geführt und wird heute häufig genutzt, um Genome zu beschreiben und Erkenntnisse in die klinische Forschung zu übertragen. „Wir begreifen hier gerade, dass nicht jede Zelle in unserem Körper die exakt gleiche DNA hat – im Gegensatz zu dem, was in den Lehrbüchern steht“, sagt sie.

Genetischer Mosaizismus ist weit verbreitet

Mit dieser Studie wurde die Strand-Seq-Technologie zum ersten Mal eingesetzt, um Mutationen in der DNA gesunder Menschen zu untersuchen. Die Forschenden untersuchten biologische Proben verschiedener Altersgruppen – vom Neugeborenen bis zum 92-Jährigen – und fanden bei 84 Prozent der Studienteilnehmer*innen Mutationen in Blutstammzellen, die sich im Knochenmark befinden. Dies deutet darauf hin, dass starke genetische Mutationen sehr häufig sind.

„Es ist schlichtweg verblüffend, wie groß die bislang unentdeckte Heterogenität in unseren Genomen ist“, sagt Ashley Sanders. „Was dies für die Definition eines ‘normalen’ menschlichen Alterns bedeutet und wie sich dies auf die Arten von Krankheiten auswirken kann, unter denen wir leiden, sind überaus wichtige Fragen für das Forschungsfeld.“

Die Studie ergab auch, dass bei über 60-Jährigen, deren Knochenmarkszellen genetische Veränderungen tragen, diese tendenziell auch in höherer Zahl auftreten. Dabei kommen Bestände bestimmter genetischer Varianten, sogenannte Subklone, häufiger vor als andere. Das häufige Vorhandensein dieser Subklone deutet auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Altern hin.

Aber ob die Mechanismen, die die Vermehrung von Subklonen in Schach halten, mit zunehmendem Alter versagen, oder ob die Ausbreitung von Subklonen selbst zu Alterserkrankungen beiträgt, ist nicht bekannt, so Korbel. „Unsere künftigen Einzelzellstudien sollten uns klarere Erkenntnisse darüber liefern, wie diese Mutationen, die bisher unbemerkt blieben, unsere Gesundheit beeinflussen und möglicherweise dazu beitragen, wie wir altern.“

Max Delbrück Center

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (Max Delbrück Center) gehört zu den international führenden biomedizinischen Forschungszentren. Nobelpreisträger Max Delbrück, geboren in Berlin, war ein Begründer der Molekularbiologie. An den Standorten in Berlin-Buch und Mitte analysieren Forscher*innen aus rund 70 Ländern das System Mensch – die Grundlagen des Lebens von seinen kleinsten Bausteinen bis zu organ-übergreifenden Mechanismen. Wenn man versteht, was das dynamische Gleichgewicht in der Zelle, einem Organ oder im ganzen Körper steuert oder stört, kann man Krankheiten vorbeugen, sie früh diagnostizieren und mit passgenauen Therapien stoppen. Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung sollen rasch Patient*innen zugutekommen. Das Max Delbrück Center fördert daher Ausgründungen und kooperiert in Netzwerken. Besonders eng sind die Partnerschaften mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin im gemeinsamen Experimental and Clinical Research Center (ECRC) und dem Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité sowie dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Am Max Delbrück Center arbeiten 1800 Menschen. Finanziert wird das 1992 gegründete Max Delbrück Center zu 90 Prozent vom Bund und zu 10 Prozent vom Land Berlin. www.mdc-berlin.de

Über das EMBL

Das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) ist Europas Forschungseinrichtung für Lebenswissenschaften. Als wissenschaftlicher Wegbereiter koordinieren wir biowissenschaftliche Forschung in ganz Europa. Unsere herausragende Grundlagenforschung sucht nach kooperativen und interdisziplinären Lösungen für einige der größten Herausforderungen unserer Gesellschaft. Unser Fokus liegt außerdem auf der Ausbildung von Studierenden und Forschenden, der (Weiter-)Entwicklung neuer Technologien und Methoden, und auf der Bereitstellung einer hochmodernen Forschungsinfrastruktur mit einem breiten Angebot an Experiment- und Datendiensten. Das EMBL ist eine zwischenstaatliche Organisation mit 29 Mitgliedsstaaten, einem assoziierten Mitglied und einem Mitgliedskandidaten. An unseren sechs Standorten in Barcelona, Grenoble, Hamburg, Heidelberg, Hinxton bei Cambridge und Rom erforschen wir das Leben in seinem natürlichen Kontext, von Molekülen bis hin zu Ökosystemen. www.embl.org

Originalpublikation:

Karen Grimes et al (2024): „Cell type-specific consequences of mosaic structural variants in hematopoietic stem and progenitor cells,” Nature Genetics, DOI: 10.1038/s41588-024-01754-2
<https://www.nature.com/articles/s41588-024-01754-2>

URL zur Pressemitteilung: <https://www.mdc-berlin.de/de/sanders> - AG Sanders, Genominstabilität und somatischer Mosaizismus

URL zur Pressemitteilung:

<https://www.mdc-berlin.de/de/forschung/discovery/programm/cross-cutting/single-cell-personalisierte-medizin> - Single-Cell-Ansätze für die personalisierte Medizin

URL zur Pressemitteilung: <https://www.embl.org/groups/korbel/> - Korbel Lab