

**Press release****Deutsches Krebsforschungszentrum****Dr. Sibylle Kohlstädt**

03/04/2021

<http://idw-online.de/en/news764357>Research results, Scientific Publications  
Biology, Medicine  
transregional, national**Induzierte pluripotente Stammzellen verraten Krankheitsursachen**

**Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) sind geeignet, um die verantwortlichen Gene zu entdecken, die komplexen und auch seltenen genetischen Erkrankungen zugrunde liegen. Dies konnten Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) gemeinsam mit internationalen Partnern erstmals mit einer Untersuchung an iPSC-Zelllinien von fast tausend Spendern zeigen.**

Im menschlichen Erbgut sind bis heute Zehntausende von winzigen Bauplan-Abweichungen (SNPs, single nucleotide polymorphisms) identifiziert, die mit bestimmten Erkrankungen im Zusammenhang stehen. Viele dieser genetischen Varianten liegen nicht in den proteinkodierenden Bereichen der Gene, sondern betreffen regulatorische Abschnitte des Erbguts. Deshalb suchen Wissenschaftler, ob und in welchen Geweben diese Mini-Varianten mit Veränderungen in der Aktivität bestimmter Gene in Verbindung gebracht werden können.

Üblicherweise werden solche Analysen – je nach Art der Erkrankung – an Blutzellen oder an Gewebebiopsien durchgeführt. „Pluripotente Stammzellen könnten aber in vielen Fällen besser dafür geeignet sein, da sie undifferenziert sind und quasi den Ursprungszustand aller Zellen widerspiegeln“, sagt Oliver Stegle, Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum und Gruppenleiter am EMBL. „Stammzellen könnten besonders relevant sein, wenn nach der Ursache von Erkrankungen gesucht wird, die bereits früh in der Entwicklung auftreten.“ Pluripotente Stammzellen lassen sich in der Kulturschale aus normalen Körperzellen generieren, die beispielsweise aus einer Blutprobe gewonnen werden. Da es sich dabei nicht um natürlich vorliegende Stammzellen handelt, spricht man von „induzierten pluripotenten Stammzellen“, kurz iPSC.

Das Team von Oliver Stegle hat zusammen mit Forschern der Stanford University und weiteren internationalen Kooperationspartnern Sequenz- sowie die Transkriptomdaten von iPSC von rund 1000 Spendern in einer Referenzdatenbank zusammengetragen. Diese Daten untersuchten die Forscher nun systematisch auf Zusammenhänge zwischen einzelnen Erbgutvarianten und veränderten Expressionsmustern in Stammzellen. Die Ergebnisse wurden nun in der Zeitschrift Nature Genetics veröffentlicht.

Bei über 67 Prozent aller Gene, die in den iPSC aktiv sind, fanden die Forscher differenzierte Expressionsmuster in Abhängigkeit von genetischen Varianten. Viele dieser Zusammenhänge konnten in somatischen Körperzellen bisher noch nicht beschrieben werden. Für über 4000 dieser Assoziationen konnten die Erbgutvarianten, die für die geänderten Expressionsmuster verantwortlich sind, mit bestimmten Krankheiten in Verbindung gebracht werden. Darunter waren beispielsweise Varianten, die mit koronaren Herzerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen oder vererbtem Krebs in Verbindung stehen.

Die Forscher untersuchten außerdem, ob sich iPSC dafür eignen, die ursächlichen Gene seltener genetischer Krankheiten zu identifizieren. Dazu nutzen sie iPSC-Linien von 65 Patienten, die an verschiedenen seltenen Erkrankungen litten, deren kausale Gendefekte aber durch vorherige Analysen bereits bekannt waren. In den Transkriptomdaten dieser iPSC-Linien fahndeten die Wissenschaftler nach besonders auffälligen „Ausreißern“ im Expressionsmuster. Diese

Analysen führten zuverlässig auf die Spur der genetischen Grundlage der Erkrankung. „Solche Untersuchungen waren bisher unmöglich, weil einfach keine ausreichend großen Referenzsammlungen von iPSC-Transkriptomen vorlagen,“ erklärt Marc Jan Bonder, Erstautor der Studie.

„Wir waren davon überrascht, wie viele genetische Varianten bereits zum frühesten Zeitpunkt der Zelldifferenzierung, den die iPSC repräsentieren, im Expressionsmuster sichtbar sind. Bislang wurde die Relevanz der iPSC für solche biomedizinischen Analysen deutlich unterschätzt.“

In einer weiteren Arbeit, die in derselben Nature Genetics-Ausgabe veröffentlicht wurde, hat Stegle zusammen mit Kollegen vom EMBL-EBI und dem Wellcome Trust Sanger Institut an über 200 iPSC-Linien untersucht, wie sich genetische Varianten auf die Ausdifferenzierung zu neuronalen Zellen auswirken.

Dazu führten die Wissenschaftler an verschiedenen Zeitpunkten der Differenzierung neuronaler Zellen RNA Einzelzell-Sequenzierungen durch. So konnten sie analysieren, wie genetische Varianten die Expressionsmuster in unterschiedlichen Differenzierungszuständen beeinflussen. „Auch hier erwiesen sich die iPSC als ideal, um Effekte bestimmter Genvarianten in Entwicklungsstadien von neuronalen Zellen zu identifizieren, auf die wir ansonsten keinen Zugriff hätten“, erklärt Stegle.

Bonder, M.J., Smail, C., Gloude-mans, M.J., Frésard, L., Jakubosky, D., D'Antonio, M., Li, X., Ferraro, N.M., Carcamo-Orive, I., Mirauta, B., Seaton, D.D., Cai, N., Kilpinen, H., Vakili, D., Horta, D., Wheeler, M.T., Zhao, C., Zastrow, D.B., Bonner, D.E., HipSci Consortium, iPSCORE Consortium, GENESiPS Consortium, PhLiPS Consortium, Undiagnosed Diseases Network, Knowles, J.W., Smith, E.N., Frazer, K.A., Montgomery, S.B., Stegle, O.: Identification of rare and common disease variants using population-scale transcriptomics of pluripotent cells. Nature Genetics 2021, DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41588-021-00800-7>

Jerber, J., Seaton, D.D., Cuomo, A.S.E., Kumasaka, N., Haldane, J., Steer, J., Patel, M., Pearce, D., Andersson, M., Bonder, M.J., Mountjoy, E., Ghous-saini, M., Lancaster, M.A., HipSci Consortium, Marioni, J.C., Merkle, F.T., Gaffney, D.J., Stegle, O: Population-scale single-cell RNA-seq profiling across dopaminergic neuron differentiation Nature Genetics 2021, DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41588-021-00801-6>

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:



Dr. Sibylle Kohlstädt  
Pressesprecherin  
Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de  
E-Mail: presse@dkfz.de  
www.dkfz.de