

Wenn Gene fehl am Platz sind

Bereits ein kleiner genetischer Fehler reicht aus, um die wohl organisierte Arbeit der Nervenzellen im Gehirn aus dem Takt zu bringen. Allein in Deutschland sind bei rund zwei Prozent der Bevölkerung geistige Behinderungen die Folge.

HANS-HILGER ROPERS, Direktor am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE GENETIK** in Berlin, sucht mit der Hilfe von DNA-Chips in den rund 3,2 Milliarden Bausteinen des Genoms nach den Ursachen – und will auf diese Weise auch die Grundlagen für neue Therapien legen. Zugleich, so schreibt er in seinem Beitrag, könnte diese Forschung zeigen, ob es echte Intelligenzgene gibt.



Leuchtende Chromosomen: Farbige Sonden aus DNA machen die verschiedenen Abschnitte des Erbguts sichtbar. Auf diesem Bild ist Chromosom 21 dreifach angelegt.

Das menschliche Gehirn ist die bei Weitem aufwändigste Konstruktion der Biologie. Das fein abgestimmte Zusammenspiel seiner vielen Milliarden Nervenzellen lässt Bewusstsein und Intelligenz entstehen. Ungezählte Zellen und viele spezialisierte Proteine sind an der Weiterleitung der elektrischen Impulse und damit am Lernen, dem Verarbeiten von Reizen und dem vorausschauenden Handeln beteiligt. Fällt auch nur eines dieser Proteine aus, können die Folgen dramatisch sein. Dann etwa finden einige

Fortsätze der Zellen ihr Ziel nicht mehr oder sie knüpfen keine dauerhaften Verbindungen miteinander. Im dichten Geflecht der Neuronen entstehen Löcher und andere Fehlstellen: Die Arbeit des Hirns ist erheblich beeinträchtigt. Andere Gene haben eine Rolle bei der Modifikation von DNA oder beim Abbau von Eiweißen – die Liste möglicher Ursachen ist lang.

In Deutschland leben rund zwei Prozent der Bevölkerung mit einem Intelligenzquotienten (IQ) unterhalb von 70 und gelten damit als geistig

behindert. Unterhalb eines IQ von 50 ist von schwerer geistiger Behinderung die Rede; hier zu Lande betrifft das rund 300 000 bis 350 000 Menschen. Auf die medizinische Versorgung und Betreuung geistig Behinderter entfallen rund acht Prozent aller Zahlungen der Krankenversicherung. Die Ursachen dieser Störungen sind vielfach unklar. Nach der Auswertung zahlreicher Studien nehmen viele Forscher inzwischen an, dass der IQ-Bereich von 50 bis 70 mit seinen leichteren kognitiven Störungen das untere Ende der normalen Intelligenzverteilung des Menschen darstellt.

Diese Einschränkungen gehen auf das Zusammenspiel vieler Erbanlagen und Umweltfaktoren zurück. Im Gegensatz dazu haben Menschen mit einer schweren geistigen Behinderung einen oder gar mehrere Fehler (Mutationen) in ihrem Erbmateriale. Vermutlich können Defekte in Tausenden von Genen Störungen der Hirnfunktion verursachen. Nicht selten findet man auch chromosomale Veränderungen, zum Beispiel so genannte Deletionen oder Duplikationen, die meist mehrere Gene umfassen, oder Chromosomenbrüche, die mitunter inmitten eines Gens verlaufen und es auseinander reißen.

Das wohl bekannteste Beispiel einer geistigen Behinderung ist das Down-Syndrom, auch Trisomie 21 genannt. Dabei liegt Chromosom 21 (das kleinste der 46 menschlichen Chromosomen) nicht in zwei, sondern in drei Kopien vor. Solche Trisomien gibt es auch für alle anderen Chromosomen, doch verlaufen diese meistens schon während der Embryonalentwicklung tödlich. Das Problem beim Down-Syndrom ist mithin ein Zuviel an intaktem Erbmateriale, nicht ein Zuwenig wie bei

einem Chromosomenbruch oder vielen Mutationen.

Wie kann zu viel DNA aber so schwere Folgen haben? Die Ursache dafür liegt in der aufwändigen Kontrolle der Gene. Wir wissen inzwischen, dass ein Großteil des Genoms nur dazu dient, die Aktivität anderer Gene zu kontrollieren. Daher kann eine zu hohe Aktivität eines unterdrückenden Gens dazu führen, dass zu viele andere Erbanlagen abgeschaltet werden – mit den bekannten und schwer wiegenden Folgen des Down-Syndroms.

Die meisten schweren geistigen Störungen gehen aber eher auf den Defekt einer einzelnen Erbanlage zurück. Diese monogenen Krankheiten machen die Suche nach der Ursache immerhin ein wenig einfacher, weil dafür nur eine einzelne Erbanlage erforscht werden muss. Andere Gesundheitsprobleme, etwa Diabetes oder Herz-Kreislauf-Leiden, entstehen durch das Zusammenwirken vieler Gene und anderer Faktoren wie Lebenswandel, zu wenig Bewegung oder falsches Essen, und eben nicht allein durch einzelne, nachweisbare Fehler im Genom.

ERFOLGREICHE FAHNDUNG NACH DEFEKTEN

Nach der Sequenzierung des menschlichen Erbguts gab es die große Hoffnung, dass sich in den Daten die Ursache für alle häufigen Krankheiten ablesen ließe – was sich aber als viel zu optimistisch herausgestellt hat. In jüngster Zeit hat daher ein Umdenken eingesetzt, weshalb (jedenfalls in den USA) die Erforschung monogener Erbkrankheiten wieder stärker in den Mittelpunkt rückt. Seit dem Beginn dieser Forschung wurden bereits in rund 1700 verschiedenen Genen Defekte identifiziert, die beim Menschen erbliche Störungen zur Folge haben und die nach den Mendel'schen Regeln an die Nachkommen weitergegeben werden. Die

Sequenzierung des menschlichen Genoms hat die Aufklärung dieser monogenen Krankheiten noch einmal erleichtert.

Unser Wissen um die Leiden kann Patienten und ihren Angehörigen die Ursache erklären. Das hilft bereits vielen Betroffenen außerordentlich dabei, ihre Situation besser einzuschätzen und vielleicht auch zu akzeptieren. Auch ein Großteil der Arbeiten von genetischen Beratungsstellen entfällt auf diese Aufklärung. Und eine korrekte Diagnostik ist außerdem von großer Bedeutung, weil sie Alternativen zum Verzicht auf Kinder zeigen kann. Etwa die Hälfte aller genetischen Beratungen in Deutschland hat den Ausschluss erblich bedingter kognitiver Störungen zum Ziel.

Grundlagenforscher und Ärzte hoffen aber, dass es eines Tages auch neue Medikamente zur Behandlung geistiger Störungen geben wird. Dazu besteht auch alle Hoffnung, seit sich in den vergangenen Jahren (unter anderem durch Untersuchungen meines Kollegen Tobias Bonhoeffer und von Mitarbeitern am Max-Planck-Institut für Neurobiologie) gezeigt hat, dass das Hirn kein fest verdrahteter Computer ist.

Die Verschaltung der Nervenzellen hängt vielmehr von den Eindrücken aus der Umwelt ab, es gibt ein reges Kommen und Gehen der Kontakte, mitunter entstehen auch neue Nervenzellen. Das Gehirn bleibt also sowohl nach der Geburt als auch beim Erwachsenen plastisch und flexibel.

Wer die Stoffwechselfvorgänge aufklärt, die diesem Wechsel und der Neuerschaltung im Hirn zu Grunde liegen, der kann im Prinzip mit Medikamenten eingreifen – auch und gerade bei einer geistigen Behinderung. Dass dies keine bloßen theoretischen Überlegungen sind, zeigt das Beispiel des fragilen X-Syndroms: Neue experimentelle Befunde sprechen dafür, dass es für diese Störung in absehbarer Zeit eine medikamentöse Behandlung geben könnte.

PATIENTEN PROFITIEREN VON GRUNDLAGENFORSCHUNG

Das wäre ein wirklich großer Schritt: Rund ein Viertel aller geistig behinderten Menschen mit Störungen auf dem X-Chromosom hat diese Diagnose. Dies zeigt, dass unsere Grundlagenforschung eine direkte Bedeutung für die Patienten haben kann. Bei dem Leiden ist eine Region auf dem X-Chromosom besonders „brüchig“, was mit dem Ausfall des Gens FMR1 einhergeht und im Hirn von Patienten eine gesteigerte Aktivität bestimmter Rezeptoren für den Neurotransmitter Glutamat zur Folge hat.

Vor kurzem wurde gezeigt, dass sich der mit diesem Gendefekt verbundene Gedächtnisverlust bei erwachsenen Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*) mit Medikamenten beheben lässt, welche die Überaktivität der betreffenden Glutamatrezeptoren zügeln. Dadurch stellen sich Kurzzeitgedächtnis und normales Paarungsverhalten bei den Insekten wie-

der ein. Auch bei der Maus laufen zurzeit solche Experimente, und einige US-Firmen denken bereits daran, analoge Verfahren zur Therapie des fragilen X-Syndroms beim Menschen anzuwenden.

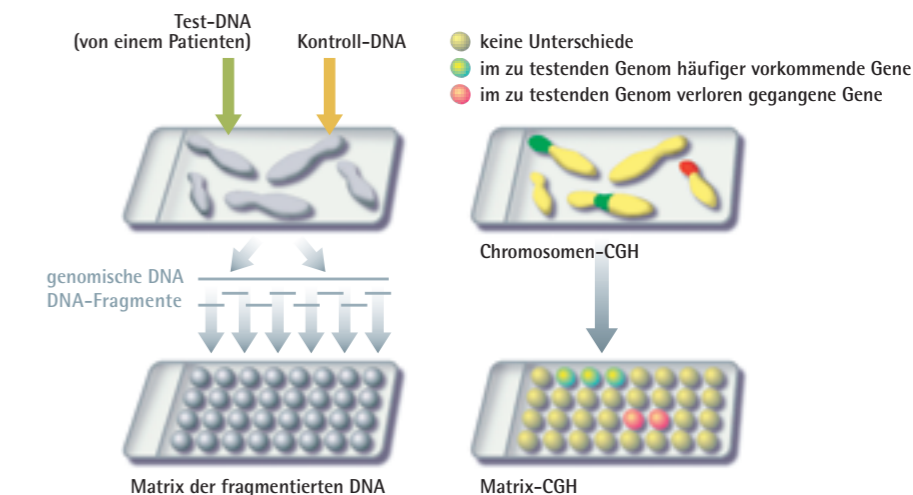
Die Aufgabe, in den rund 3,2 Milliarden Bausteinen des menschlichen Genoms nach den oft winzigen Ursachen für geistige Behinderung zu suchen, beschäftigt hier am Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik eine große Gruppe aus Genetikern, Biologen und Bioinformatikern. Bereits seit langer Zeit verfolgen wir das Konzept, Gendefekte durch die Untersuchung von Patienten mit „balancierten“ Chromosomenveränderungen zu finden.

Solche Umlagerungen ergeben sich als Folge zweier Chromosomenbrüche mit anschließender Vertauschung der dadurch entstehenden Fragmente. Anhand der veränderten Chromosomenstruktur kann man balancierte Chromosomenaberrationen

unter dem Mikroskop meist einfach erkennen. Weil dabei kein Erbmateriale verloren geht oder hinzukommt, sind die meisten Träger solcher Veränderungen gesund.

Bei etwa drei Prozent führen die chromosomalen Umlagerungen jedoch zu klinischen Auffälligkeiten: Bricht der Faden aus der Erbsubstanz DNA ausgerechnet innerhalb eines Gens auseinander, fällt es aus. Etwa die Hälfte dieser Patienten ist daraufhin geistig behindert. Die Kartierung der Chromosomenbruchregionen bei solchen Patienten ist also eine viel versprechende Strategie für die Identifikation von Genen, die für die normale Hirnfunktion unentbehrlich erscheinen.

Die Arbeit erinnert entfernt an die eines Uhrmachers: Er sucht bei einer unbekanntem, defekten Uhr zunächst nach einem schadhafte Teil – und versteht damit irgendwann, wie ein winziges gebrochenes Zahnrad das ganze Uhrwerk lahm le-



Das Verfahren der Comparativen Genomischen Hybridisierung (CGH) findet Unterschiede in der DNA von Patienten und Gesunden. Grau dargestellt ist die gesamte DNA des Menschen, entweder in Form der Chromosomen (große Flächen, Chromosomen-CGH) oder bereits in Bruchstücke zerlegt (kleine Flächen, Matrix-CGH). In beiden Fällen wird eine Mischung des grün markierten Erbguts des Patienten und des rot markierten Erbguts eines Gesunden zugegeben. Hat ein Patient viele Kopien eines grün markierten Gens, binden diese sehr häufig auf dem Chip – dort entsteht ein grüner Punkt. Anders im gegensätzlichen Fall: Fehlt dem Patienten ein Gen, kann sich nur die rot markierte DNA der Kontrollperson binden. Gibt es keine Unterschiede, kommt es zur gelben Mischfarbe.

gen konnte. Unsere Arbeit trägt daher auch dazu bei, die Arbeit und die Entwicklung des Gehirns insgesamt besser zu begreifen.

Um die Bruchstellen zu finden, konstruieren Genetiker leuchtende DNA-Sonden. Diese sind so aufgebaut, dass sie sich nur an einen exakt bekannten Abschnitt spezifischer Chromosomen anlagern: Dort erscheint unter dem Mikroskop dann ein farbiger Punkt. Mit solchen Sonden lässt sich im Prinzip jeder gewünschte Abschnitt eines Chromosoms färben und unter dem Mikroskop sichtbar machen – ein seit vielen Jahren erprobtes Verfahren. Beim gesunden Menschen gibt es mit einer solchen Sonde in der Regel zwei Signale: Sie bindet sich an das väterliche und an das mütterliche Chromosom.

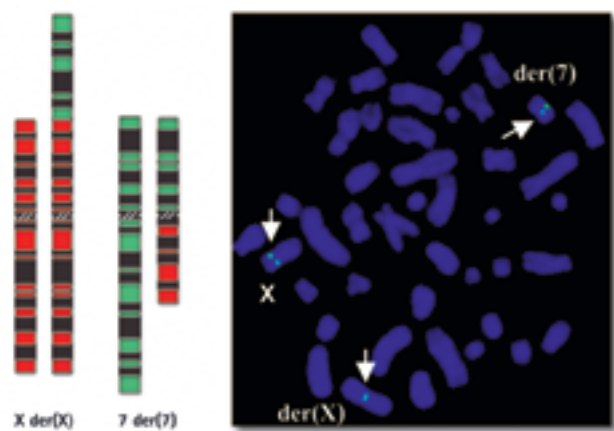
LEUCHTENDE SONDEN VERRATEN BRÜCHE

Anders, wenn eines der Chromosomen, etwa das väterliche, im Bereich der Sonde gebrochen ist. Dann gibt es drei Signale: Die Sonde koppelt sich nach wie vor an den unbeschädigten Abschnitt der Mutter, aber jetzt auch an die beiden Hälften des zerstörten väterlichen Abschnitts. Das Verfahren trägt den Namen FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung).

Mit dieser Methode haben wir in den vergangenen Jahren mehrere hundert Bruchpunkte kartiert und mehr als 30 verschiedene Gene gefunden, die bei Patienten mit kognitiven Defekten inaktiviert waren. Die meisten dieser Gene sind im Hirn aktiv und für nicht wenige von ihnen gibt es bereits unabhängige biochemische oder neurobiologische Hinweise auf eine bedeutende Rolle bei der Hirnentwicklung oder -funktion.

Noch weitaus mehr beschäftigt uns inzwischen aber ein neuer, überaus spannender Ansatz zur molekularen Aufklärung kognitiver Störungen: die Suche nach kleinen Deletionen oder Verdoppelungen im Genom von Patienten. Das sind Mutationen, mit deren Existenz bislang kaum jemand gerechnet hat. Zum Nachweis derartiger Veränderungen werden an unserem Institut 36 000 menschliche DNA-Sonden, jede mit einer Länge von ungefähr 150 000 Basenpaaren, auf exakt bekannten Positionen eines DNA-Chips aus Glas befestigt. Von jeder dieser Sonden sind die DNA-Sequenz und die Position auf den Chromosomen bekannt. Das ganze Genom hat auf dem Chip Platz.

Im zweiten Schritt werden die zu untersuchenden Proben aufgearbeitet: Die DNA eines gesunden Men-



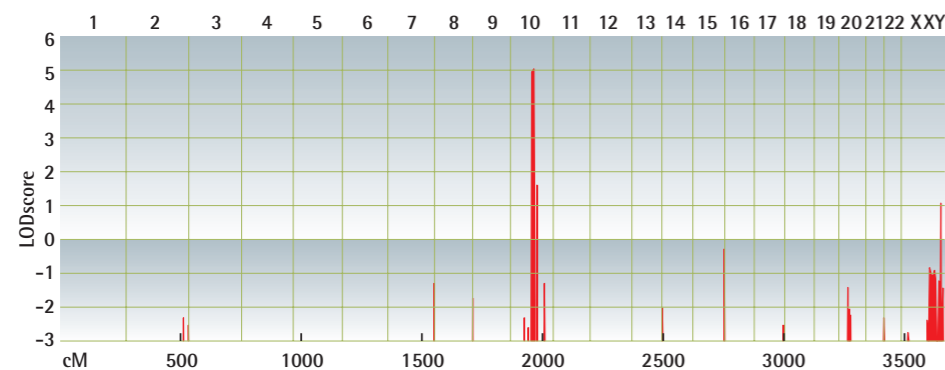
Die mit Pfeilen markierten leuchtenden Punkte auf dem mikroskopischen Bild zeigen, dass es nach einem Bruch zu einem Austausch von Erbgut zwischen den Chromosomen X und 7 gekommen ist. Jetzt sind Signale auf den beiden neu zusammengesetzten Chromosomen und dem normalen X-Chromosom zu sehen.

Bei der Fruchtfliege lassen sich die Folgen eines genetisch bedingten Gedächtnisverlustes mit Medikamenten bereits behandeln.



Foto: Focus-SPL / Grafik: Christoph Schneider nach Vorlage des MPI für molekulare Genetik

GRAFIK: ROHER NACH VORLAGE DES MPI FÜR MOLEKULARE GENETIK



Ergebnis der Kartierung eines defekten Gens, das zu geistig behinderten Nachkommen führt: Die flankierenden DNA-Abschnitte dieses Gens (SNPs) sind bei den Betroffenen auffällig gleich – entsprechend zeigt sich ein einziger hoher Peak auf Chromosom 10, der den fehlerhaften Genomabschnitt markiert.

schen wird dafür in kleinere Bruchstücke zerlegt und mit einem roten Farbstoff gekoppelt. Dasselbe geschieht mit der DNA von Patienten, die aber einen grünen Farbstoff erhält. Für den Test werden die DNA von Kranken sowie die von gesunden Kontrollpersonen auf den Genchip aufgebracht, der die gesamte menschliche DNA trägt. Dort suchen sich die zugegebenen Fragmente ihr passendes Gegenstück. Wenn beim Kranken ein bestimmter Genomabschnitt verdoppelt ist, binden sich auch besonders viele grünlich leuchtende Bruchstücke an die DNA auf dem Chip. Wenn der Chip umgekehrt an einer Stelle ein rotes Signal zeigt, spricht dies dafür, dass in der DNA des Patienten dort ein Stück Erbmaterial fehlt.

Die spätere Auswertung der vielen tausend Farbpunkte auf den Chips übernehmen Maschinen. Die so ermittelten interessanten DNA-Abschnitte im Genom des Patienten lassen sich anschließend genauer untersuchen und wenn erforderlich bis auf die letzte Base sequenzieren. Und mit diesen Informationen wiederum können wir im Genom weiterer Betroffener nach ähnlichen Defekten suchen. So reduzieren wir das Problem in einem Schritt auf beispiellose Weise: Statt in 3,2 Milliarden Basenpaaren müssen wir jetzt nur noch in einem einzigen Abschnitt von etwa 150 000 Basenpaaren nach Gendefekten suchen – ein fantastischer Fortschritt.

Die Technologie hinter den Genchips ist aufwändig. Es braucht erfahrenes, geschultes Personal und

fähige Programmierer, um die Daten aufzubereiten und die gewünschten Informationen herauszulesen. Die verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe sind sehr empfindlich: Vor allem in den Sommermonaten muss man sogar das Ozon aus der Luft herausfiltern, weil das aggressive Gas sonst die Farbstoffe ausbleichen lässt. Um die Bedeutung der gewonnenen Informationen verstehen zu können, muss man sie schließlich mit dem gesamten Wissen vergleichen, das es zu dem entsprechenden Genomabschnitt und der betreffenden Krankheit gibt. Dazu benötigt man den Zugang zu internationalen Datenbanken. Ohne schnelle Computer und intelligente Software ist diese Art der Forschung unmöglich.

EINE INTAKTE KOPIE REICHT AUS

Bei den meisten Patienten mit geistiger Behinderung handelt es sich um isolierte Fälle. Besonders im westlichen Kulturkreis treten Familien mit mehr als einem Betroffenen selten auf, und die Möglichkeit, dass auch isolierte Fälle genetische Ursachen haben können, wird häufig außer Acht gelassen. Neben bisher unerkannten kleinen Chromosomenveränderungen kommen dafür vor allem so genannte rezessive Gendefekte als Ursache infrage, die aber noch weitgehend unerforscht sind.

Damit rezessive Erbkrankheiten ausbrechen, müssen sowohl die väterliche als auch die mütterliche Kopie eines Gens ausfallen. Ist nur eine der beiden Versionen, welche die El-

tern an die Kinder weitergeben, defekt, kann die intakte Kopie das benötigte Protein liefern: Das Leiden bricht nicht aus. Praktisch jeder Mensch trägt Anlagen für die eine oder andere rezessive Krankheit in sich, und gesunde Verwandte tragen oft dieselben Gendefekte.

Bei Kindern blutsverwandter Eltern kommt es deshalb häufiger zum Auftreten von Erbkrankheiten – und zwar immer dann, wenn beide Eltern ihren Kindern dieselbe Krankheitsanlage vererben. Die geringe Häufigkeit von Familien mit mehreren geistig behinderten Kindern in Deutschland erklärt sich daher durch zwei Faktoren: die sehr geringe Geburtenrate, wodurch es nur wenige Familien mit mehreren Kindern gibt, sowie die geringe Häufigkeit von Verwandtenehen.

Andererseits wird daraus plausibel, warum rezessiv vererbte Formen der geistigen Behinderung bis heute noch weitgehend unerforscht sind: Um die verantwortlichen Erbanlagen einkreisen und schließlich identifizieren zu können, benötigt der Genetiker große Familien mit möglichst vielen Patienten, die in westlichen Ländern – glücklicherweise – sehr selten sind.

In anderen Teilen der Welt ist das grundsätzlich anders. Dort kommt es viel häufiger zu Hochzeiten zwischen Blutsverwandten. Das hat finanzielle und kulturelle Gründe, Frauen werden vielfach verheiratet. In Iran zum Beispiel haben daher etwa 40 Prozent aller Kinder blutsverwandte Eltern. Außerdem ist dort die Kinderzahl ungleich höher als bei uns, was sich

auch an der Tatsache ablesen lässt, dass 70 Prozent der Bevölkerung jünger sind als 30 Jahre. In Iran sind Familien mit mehreren geistig Behinderten daher ausgesprochen häufig. Aus diesem Grunde haben wir mit iranischen Forschungsinstituten Kooperationsabkommen zur Aufklärung dieser autosomal rezessiv vererbten kognitiven Defekte geschlossen.

Kranke Kinder aus solchen Verwandtenehen erben von ihren Eltern nicht nur zwei identische Kopien desselben defekten Gens: Auch die flankierenden Abschnitte auf beiden zugehörigen Chromosomen sind völlig gleich. Normalerweise unterscheiden sich solche Abschnitte in einer Vielzahl einzelner DNA-Bausteine; solche *Single Nucleotide Polymorphisms* oder SNPs lassen sich mit verschiedenen einfachen Methoden nachweisen. Das Fehlen jeglicher genetischer Unterschiede zwischen zwei Chromosomenabschnitten von Patienten ist daher sehr auffällig – und lässt sich bei Kindern blutsverwandter Eltern zur Kartierung der rezessiv vererbten Gendefekte nutzen.

HILFREICHE KOOPERATION MIT IRAN

Durch die Vereinbarung mit unseren Partnern in Iran, wo bereits ein landesweites Netzwerk von genetischen Beratern existiert, haben wir Zugang zu einer praktisch unlimitierten Zahl blutsverwandter Familien mit mehreren geistig behinderten Kindern. Mit rund 70 Millionen Menschen ist die iranische Bevölkerung fast genauso groß wie die deutsche, und die dortige Politik hat die medizinische Bedeutung dieser Forschungen erkannt und unterstützt diese nach Kräften.

Unser Fernziel ist es, die molekularen Ursachen aller häufigen rezessiven Formen der geistigen Behinderung zu identifizieren. Mit Sondermitteln der Max-Planck-Gesellschaft haben wir bis heute bereits mehr als hundert solcher iranischer Familien untersucht, ein gutes Dutzend neuer Gene im Genom lokalisieren können und damit die Zahl kartierter Gene vervielfacht. Ein Leitbild für diese

Untersuchungen ist ein europäisches Kooperationsprojekt zur Erforschung X-chromosomal vererbter Formen der geistigen Behinderung, zu dessen Erfolg wir in den vergangenen zehn Jahren maßgeblich beigetragen haben. Heute sind wir bereits in der Lage, bei rund 50 Prozent dieser Patienten eine eindeutige molekulare Diagnose zu stellen – in den betreffenden Familien müssen keine kranken Kinder mehr geboren werden.

Die Erforschung der genetischen, biochemischen und zellbiologischen Grundlagen solcher Störungen wird uns noch lange beschäftigen. In vielen Fällen werden wir Tiermodelle solcher Krankheiten schaffen müssen, also etwa Mäuse, denen ebenfalls beide Kopien des fraglichen Gens fehlen. Und ein besonders interessanter Punkt dieser Arbeit ist auch die Frage, ob und inwieweit die vielen Varianten dieser Gene für die Variabilität der Intelligenz in der normalen Bevölkerung verantwortlich sind.

Vielleicht stellt sich auf diese Weise auch heraus, ob es einzelne Gene gibt, welche die Intelligenz bei Gesunden messbar beeinflussen. Diese Frage scheint die deutsche Öffentlichkeit übrigens mehr zu beschäftigen als die Erforschung der Ursachen geistiger Behinderung, trotz der dadurch bedingten enormen sozioökonomischen Belastungen für die betroffenen Familien und unsere Gesellschaft insgesamt. ●



PROF. DR. HANS-HILGER ROPERS, geboren 1943, studierte Medizin in Freiburg und München, war wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Humangenetik der Universität Freiburg und erhielt 1973

die Approbation zum Dr. med.; nach seiner Habilitation wirkte er als außerplanmäßiger Professor an der Universität Freiburg (1981), Ordinarius und Leiter des Department of Human Genetics an der Universität Nijmegen (1984 bis 1997) sowie als Facharzt für klinische Genetik (1987). Im Jahr 1994 wurde er als Direktor und Wissenschaftliches Mitglied an das Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik berufen.