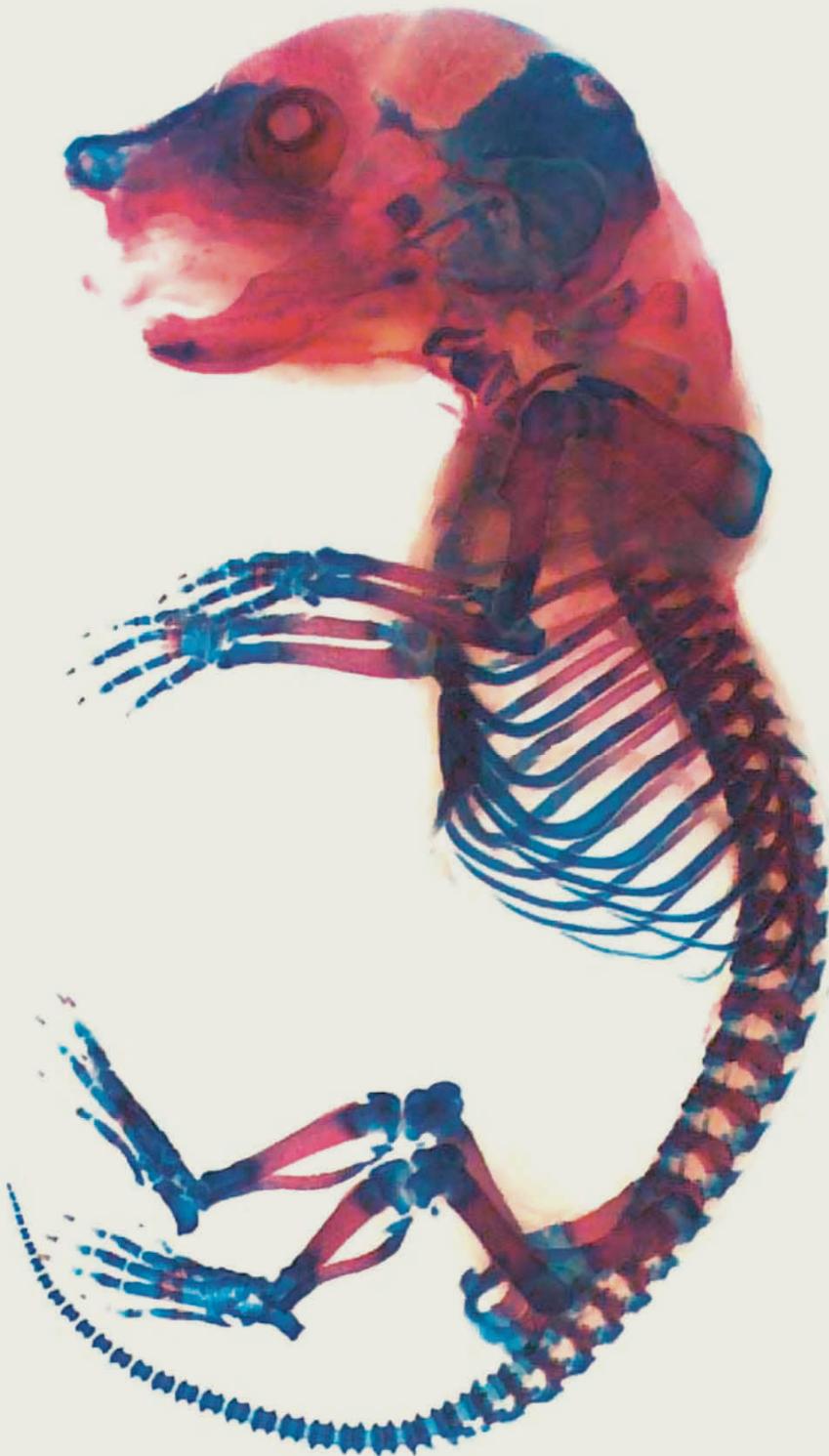


Maus mit Genmutation (links) und gesunde Maus. Knochen ist rot gefärbt, Knorpel blau. Das mutierte Tier besitzt stark verkürzte Vorder- und Hinterbeine und ist deutlich kleiner.



Gene, die in die Knochen fahren

Fast ein Viertel aller bekannten Krankheiten sind extrem selten: Sie betreffen weltweit nur wenige Tausend Patienten. **Stefan Mundlos**, Forschungsgruppenleiter am Berliner **Max-Planck-Institut für molekulare Genetik**, hat sich mit seinem Team auf seltene Knochenerkrankungen spezialisiert. Die Wissenschaftler suchen nach den Genen, die diese Krankheiten auslösen.



TEXT **KLAUS WILHELM**

Dass das menschliche Erbgut entschlüsselt sei, wie es immer so schön heißt, hält Stefan Mundlos für ein Gerücht. „Sequenziert – ja“, sagt er. „Aber entschlüsselt? Bis jetzt verstehen wir den Textsalat nicht annähernd.“ Der „Textsalat“, das ist die Abfolge von drei Milliarden chemischen Bausteinen im Erbmolekül DNA, der genetischen Substanz des Menschen. Rund 30000 Gene verbergen sich darin. Sie tragen die Bauanleitung für die Proteine unseres Körpers und steuern in jeder Sekunde seine Wachstums- und Stoffwechselprozesse, meist über biochemische Signalwege.

Und dann spricht der Arzt vom Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und Leiter des Instituts für Medizinische Genetik und Humangenetik der Charité von einer „gigantischen Chance“, welche die Genforscher endlich nutzen: zu begreifen, was wirklich in unserem Genom geschieht. So könnte man der Existenz von Krankheiten nachspüren, die – anders als etwa Krebs oder Diabetes – tatsächlich durch nur einen einzigen genetischen Defekt bedingt sind.

EINZELN SELTEN, IN DER SUMME HÄUFIG

Stefan Mundlos und seine Mitarbeiter der Forschungsgruppe „Entwicklung und Krankheit“ widmen ihren wissenschaftlichen Ehrgeiz Erkrankungen, von denen wohl die meisten nie etwas gehört haben. Sie sind extrem selten, machen aber allein in Deutschland derzeit geschätzte vier bis sechs Millionen Menschen häufig von Geburt an zu Patienten.

Per Definition der Europäischen Union gilt eine Krankheit dann als selten, wenn sie weniger als einen von 2000 Menschen betrifft. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass von 30000 bekannten Krankheiten etwa 6000 bis 8000 in die-

DIAGNOSE IM COMPUTERNETZ

Wenn Kinder aufgrund eines seltenen genetischen Defekts erkranken – entweder kurz nach der Geburt oder im Laufe ihres frühen Lebens –, wird es für den behandelnden Arzt schwierig, die nicht selten diffusen Symptome einer definierten Erkrankung zuzuordnen. Kein Arzt kann sich das klinische Erscheinungsbild Tausender Erkrankungen merken, von denen weltweit zu einem gegebenen Zeitpunkt zehn oder hundert Leute betroffen sind. Hinzu kommt, dass die Symptomatik vieler seltener Erkrankungen überlappt, was eine Diagnose nochmals erschwert.

Der Mediziner und Bioinformatiker Peter Robinson aus der Arbeitsgruppe von Stefan Mundlos will dieses Problem systematisch lösen. Er speist ein Computerprogramm mit den ständig wachsenden Informationen über seltene Erkrankungen. Das Programm vernetzt verschiedene Symptome

und ordnet sie schließlich jenen ähnlichen Fällen zu, die andernorts einem Kollegen in der Praxis begegnet sind. Es kann Querverbindungen herstellen zu allen möglichen über- oder untergeordneten Symptomen. Das Programm speichert auch die Daten über die zugrunde liegenden genetischen Mutationen und molekularen Mechanismen.

„Wenn Forschern und Ärzten global ein solches System zur Verfügung steht und sie es auch mit den Daten ihrer Patienten füttern, kann man sich viel Zeit und Mühe bei der Diagnose sparen“, sagt Stefan Mundlos. Die „Intelligenz“ dieses Programms wächst mit der Masse der Daten, was zunehmend präzisere Diagnosen ermöglichen wird. Die Diagnostik seltener Erkrankungen – eines der größten Probleme bisher – wird so auf ein modernes Fundament gestellt, den digitalen Möglichkeiten des 21. Jahrhunderts angemessen.

se Kategorie fallen. Wöchentlich werden nach Recherchen des Netzwerks für seltene Krankheiten in der medizinischen Fachliteratur fünf neue beschrieben.

Seltene Erkrankungen äußern sich sehr unterschiedlich, werden meist verursacht durch Mutationen in bestimmten Genen und sind damit prinzipiell an die Nachkommen vererbbar. Sie tragen Namen wie Brachydaktylie vom Typ A, Cutis laxa vom Typ II oder Kraniosynostose vom Typ Philadelphia. Viele dieser Krankheiten verlaufen chronisch und können mit schweren Beeinträchtigungen einhergehen, welche die Patienten nur wenige Jahre überleben.

Andere seltene Erkrankungen wirken sich kaum auf die Lebenserwartung aus,

führen aber zu offensichtlichen Deformationen des Körpers. Hilfe von der Industrie können die Betroffenen kaum erwarten – dafür sind die jeweiligen Patientengruppen und der entsprechende Markt zu klein. Mit das Schlimmste aber: Oft irren die Eltern mit ihren Kindern von Arzt zu Arzt, um eine korrekte Diagnose zu bekommen und ernten meist nicht mehr als ein Schulterzucken.

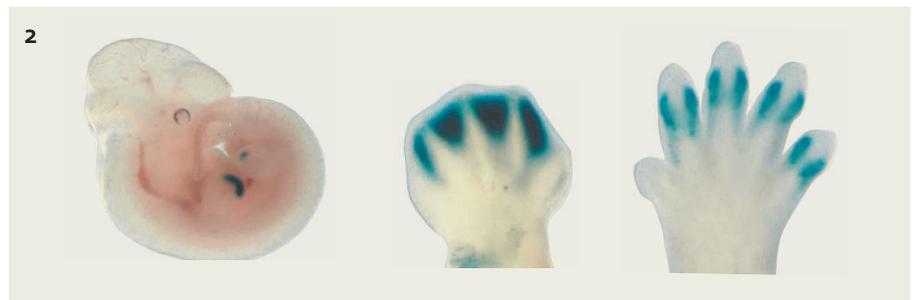
HILFE FÜR VERZWEIFELTE ELTERN

„Die Ursache zu kennen bedeutet für die betroffenen Eltern etwas Erlösendes“, sagt Stefan Mundlos. Das erleben der Arzt und seine Kollegen fast täglich in den Sprechstunden des Instituts für

Medizinische Genetik und Humangenetik der Charité. Und sie werden mit der bohrenden Frage konfrontiert, ob auch ein nächstes Kind betroffen sein könnte – oder die Enkel. Und falls ja: mit welcher Wahrscheinlichkeit?

„Eine richtige Diagnose ist zentral“, erklärt der Pädiater, „ohne Diagnose keine Prognose und keine Therapieentwicklung.“ Das Problem: Für viele seltene Erkrankungen sind aufgrund der erst jüngst anlaufenden Erforschung noch keine Diagnosen möglich, weil ein entsprechender genetischer Test fehlt.

Idealerweise münden Mundlos' wissenschaftliche Projekte in die Praxis der Sprechstunde – wenn sein Team es geschafft hat, die Ursache einer zuvor rät-



- 1 | Kurzfüßrigkeit durch Verdopplung einer regulatorischen Region im Erbgut: Die Mittelglieder von Zeigefinger und kleinem Finger fehlen oder sind zu klein.
- 2 | Mausembryo mit derselben verdoppelten Regulatorregion im Erbgut. Die Region kontrolliert Gene in den entstehenden Beinen und Fingern (blau). Die Verdopplung ändert die Aktivität des BMP2-Gens und führt so zu Kurzfüßrigkeit.

selhaften seltenen Erkrankung dingfest zu machen, und sie sich fortan über einen neuen genetischen Test nachweisen lässt. Täglich sehen die Ärzte seltene Krankheitsbilder, die sich in manchen Merkmalen und Symptomen gleichen, in anderen unterscheiden.

Täglich laufen Blutproben und Krankenakten von Patienten aus aller Welt ein. Mittlerweile haben die Wissenschaftler eine Kollektion von Krankheiten gesammelt, die sie systematisch erfassen. So lassen sich aus allen beschriebenen Krankheitsmustern bestimmte „Phänotypen“ ableiten, wie Genetiker sagen.

ERKRANKUNGEN VERRATEN FUNKTION DER GENE

Inwieweit lassen sich anhand der Gene spezifische Defekte vorhersagen, wie sie etwa bei bestimmten Erkrankungen des Skeletts auftreten? Und vor allem: Wie wird die Information aus einem einzigen mutierten Gen umgesetzt, sodass daraus ein spezifisches Krankheitsbild erwächst?

„All das lässt sich hervorragend mit den seltenen, genetisch bedingten Erkrankungen erforschen“, sagt Stefan Mundlos. „So verstehen wir wirklich, wie der Text eines Gens eine Funktion bedingt und die Funktion wiederum eine Erkrankung.“ Das heißt: Man kann ein Gen im Wortsinne entschlüsseln. „Es geht in Zukunft darum, für alle möglichen seltenen Erkrankungen mit der funktionellen Genomik eine Antwort zu suchen.“

Dieser Prozess ist getrieben von den technischen Fortschritten der molekularen Medizin in den vergangenen zwei Jahrzehnten – besonders in der DNA-Sequenzierung und einer anderen Methode, der sogenannten Array-CGH. Diese „Genchipdiagnostik“ ermöglicht es, schon sehr kleine Chromosomenveränderungen zu entdecken, die sich in der konventionellen Chromosomenanalyse nicht zeigen.

Dabei befinden sich auf einer speziellen Vorrichtung definierte DNA-Fragmente (Arrays), die das gesamte menschliche Genom möglichst gleichmäßig abdecken. An diese binden die zugehörigen Abschnitte der zu untersuchen-



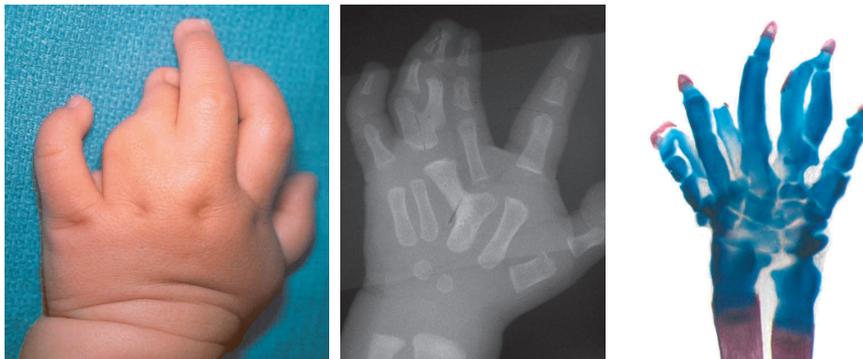
Das Skelett des Menschen besteht aus mehr als 200 Knochen. Fehlentwicklungen werden häufig als Deformationen sichtbar. Stefan Mundlos sucht die Gene, die hinter solchen Skeletterkrankungen stecken, und analysiert ihre Funktion. Mit diesem Wissen können neue Behandlungsmöglichkeiten erforscht werden.

den DNA. Für die Analyse braucht man das Patienten-Erbgut, in dem der genetische Ursprung der jeweiligen Krankheit gesucht wird, und ein Referenz-Erbgut. Beide DNA-Proben binden an die Fragmente des Arrays, wobei sie mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden.

Mithilfe eines Scanners werden die Fluoreszenzsignale detektiert. Je nachdem, wie stark das eine oder das andere Fluoreszenzsignal ist, kann man fest-

stellen, ob beide DNAs gleich gebunden haben oder die eine mehr und die andere weniger. Dadurch lassen sich verschiedene kleinste DNA-Veränderungen feststellen. Eine Software ordnet die einzelnen Signale dann bestimmten Genregionen zu.

Neue Entwicklungen ermöglichen außerdem die schnelle und relativ günstige Sequenzanalyse vollständiger Genome. Die Sequenzierung eines ganzen menschlichen Genoms etwa hat



Eine Mutation des HOXD13-Gens bewirkt eine komplizierte Form der Vielfingrigkeit, bei der Finger miteinander verwachsen. Die Genveränderung ruft in der Maus eine ähnliche Fehlbildung hervor (rechts).

früher Jahre gedauert; nun erledigt eine Maschine die Aufgabe in einigen Tagen so gut und präzise, dass die „Hochdurchsatz-Sequenzierung“ zukünftig zum Standard bei der routinemäßigen humangenetischen Diagnostik wird. In der genetischen Wissenschaft haben die Qualität, die Geschwindigkeit und die mittlerweile geringen Kosten dieser neuen Technologien längst die Erforschung biologischer Fragestellungen revolutioniert.

Derart gerüstet, wählten die Max-Planck-Forscher aus dem Wust der vielen Tausend seltenen Leiden die Erkrankungen des Skeletts. Allein davon gibt es 400 zuzüglich einiger Hundert Fehlbildungen der Extremitäten. Von diesen Deformationen der Hände und Füße ist maximal ein Drittel charakterisiert – genug zu tun für Jahrzehnte.

Mehr als zehn Jahre hat das Team von Stefan Mundlos die vielen Formen von Brachydaktylie – zu Deutsch: Kurz-fingrigkeit – molekular beleuchtet. Dabei sind Finger- und zuweilen Mittelhandknochen unterschiedlich stark verkürzt. In den betroffenen Familien gibt es verschiedene Formen mit sehr ähnlicher Ausprägung. Kurz-fingrigkeit gibt es in einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1:200000. Oft treten Verkürzungen seitensymmetrisch auf, manchmal fehlen ganze Fingerglieder. Die Störung wird von Eltern meist mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an ihre Kinder weitergegeben.

Im Embryo entstehen die Arme samt der Hände aus der sogenannten Extremitätenknospe – ein kleiner Haufen zweier Gewebeschichten mit Stammzel-

len, die sich noch in verschiedene Zelltypen entwickeln können. Während diese Zellen sich vermehren und die Gestalt der Extremität bilden, differenzieren sich auch die einzelnen Elemente des Skeletts – in Oberarm, Unterarm und Hand, ganz zuletzt die Finger.

Zunächst werden die Skelett-Teile als knorpeliges Grundgerüst angelegt, in dem allmählich die Gelenke entstehen. Doch die Segmentierung der Knorpelmasse in die einzelnen Fingerknochen funktioniert bei den von der Kurz-fingrigkeit betroffenen Kindern nicht. „Um den normalen Prozess zu regeln, kommen verschiedene molekulare Signalwege zusammen“, sagt Stefan Mundlos – Signalwege, an denen etliche Gene mit den entsprechenden Proteinen mitspielen.

SIGNALWEGE FÜR DIE KNOCHENBILDUNG

Durch Untersuchungen verschiedener Brachydaktylien haben die Forscher unterschiedliche Mutationen in diesen Genen entdeckt, die zu nicht funktionstüchtigen Proteinen führen. Herausragend scheint dabei der Signalweg zu sein, der nach den als BMPs (für *bone morphogenetic proteins*) bezeichneten Proteinen benannt ist. Aufgrund der Signale der BMPs bildet sich Knorpelstruktur aus; überdies steuern sie die Segmentierung mit Gelenkbildung.

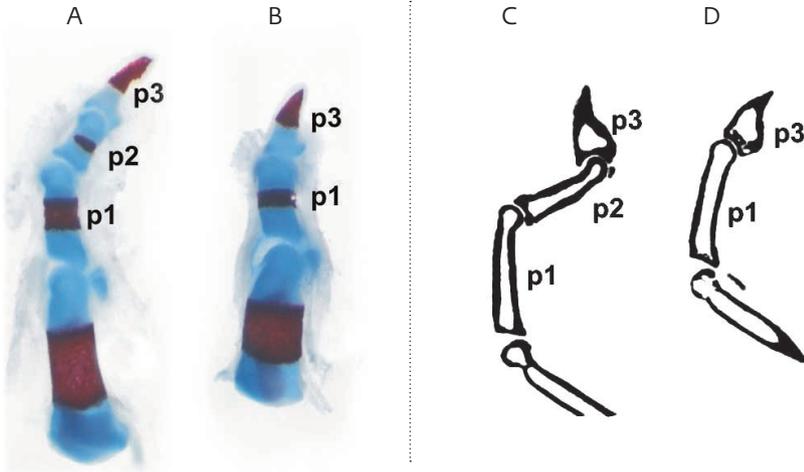
„Das alles erfordert eine extreme Feinabstimmung“, sagt der Max-Planck-Wissenschaftler Mundlos. An dieser sind verschiedene Rezeptormoleküle beteiligt, an die BMPs binden und auf die-

se Weise ihre Wirkung vermitteln, sowie unterschiedliche Inhibitoren, die deren Aktivität stoppen. Von den Forschern entdeckte Mutationen in diesen Molekülen führen auch bei Mäusen zu den klinischen Ausprägungen, die sich beim Menschen zeigen.

Außerdem gibt es Moleküle wie ROR2, die mit den BMP-Signalwegen interagieren. Eine Mutation in ROR2 erzeugt einen „beeindruckenden Phänotyp“ wie Mundlos sagt. Er sieht aus wie eine abgeschnittene Hand, weil die vordersten Knochen der Finger fehlen. ROR2 und der Wachstumsfaktor Wnt regulieren die Aktivität eines kleinen Zellhaufens ganz vorn an den Fingerspitzen, der die Zellen für das Auswachsen der Finger produziert. Ohne ein intaktes ROR2 bleibt die Bildung des kleinen Zellhaufens aus.

Eines ist nach den Erkenntnissen der Wissenschaftler gewiss: Die genetische Ursache für die Brachydaktylie ist heterogen. Das bedeutet, dass unterschiedliche Mutationen die gleichen Veränderungen bewirken können. Bisher sah es so aus, als ob allein klassische Mutationen in den Genen, die für Proteine codieren, die gestörten Musterbildungen in den Fingern verursachen. Doch auch die Veränderung einer bestimmten regulatorischen DNA-Sequenz kann eine Brachydaktylie auslösen.

Diese Duplikation liegt in einer evolutionär hoch konservierten Sequenz des Genoms, die bei verschiedenen Arten – unter anderem beim Huhn und bei der Maus – nahezu identisch ist. Außerdem ist sie in einem Bereich des Erbguts lokalisiert, der nicht die



Fingerglieder (p1–p3) einer gesunden (A) und einer mutierten Maus (B). Der Mutante fehlt der Fingermittelknochen (p2). In der Skelettpräparation sind die Knochen rot, Knorpel ist blau gefärbt. Eine Mikro-Computertomografie zeigt die Knochen einer gesunden (C) und einer mutierten Maus (D) im Längsschnitt.

Bauanleitung für ein Protein codiert. Das bisher weitgehend unbekanntes Gebiet innerhalb des Genoms enthält Regulatoren, die während der Embryonalentwicklung zum exakt richtigen Zeitpunkt Gene und Proteine an- und abschalten müssen, damit so komplexe Strukturen wie Hände oder Schädel entstehen. „Hier liegt eine Fundgrube für künftige Forschungen“, prognostiziert Stefan Mundlos.

Innerhalb der Duplikation befindet sich ein Enhancer-Element, das die Aktivierung eines BMP-Gens reguliert. „Damit haben wir zum ersten Mal überhaupt nachgewiesen, dass auch Veränderungen in den nicht-codierenden DNA-Bereichen Krankheiten verursachen können“, sagt Mundlos. „Die Verdopplung des regulatorischen Elements,

das während der Embryonalentwicklung die präzise Steuerung von Genen beeinflusst, stört das Gleichgewicht im BMP-Signalweg während der initialen Entwicklung der Finger empfindlich.“

DIAGNOSE: MANGELHAFTE GENREGULATION

Einmal entdeckt, finden die Forscher den neuen Mutationstyp jetzt auch bei anderen seltenen Erkrankungen wie der Kraniosynostose vom Typ Philadelphia, hinter der ebenfalls die Verdopplung eines solchen Enhancer-Elements steckt. Bei dieser Krankheit verwachsen einzelne Finger, vor allem aber die Schädelnähte eines Kindes nach der Geburt viel zu früh – mit entsprechenden Deformationen. Mutationen in den Hox-Genen

hingegen verursachen unter anderem Phänotypen mit mehr als fünf Fingern. Das entdeckten die Berliner Forscher schon vor vielen Jahren.

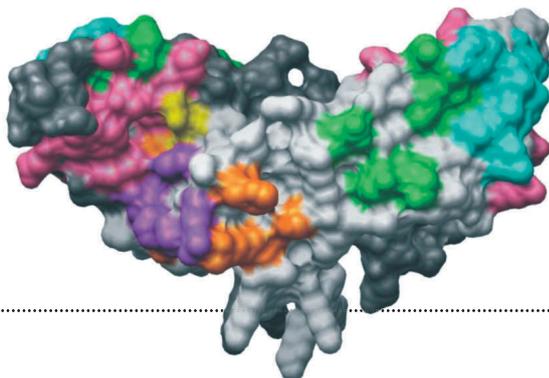
Mittlerweile wissen sie auch, auf welchem molekularen Weg die genetische Fehlinformation zusätzliche Finger wachsen lässt. Zu Beginn ihrer Entwicklung besteht die Hand aus einer einheitlichen Platte. Daraus erwachsen die individuellen Elemente – die Finger, die voneinander getrennt werden müssen. Die Zellen in den Räumen zwischen den Fingern erhalten deshalb das Signal, nicht zu verknorpeln.

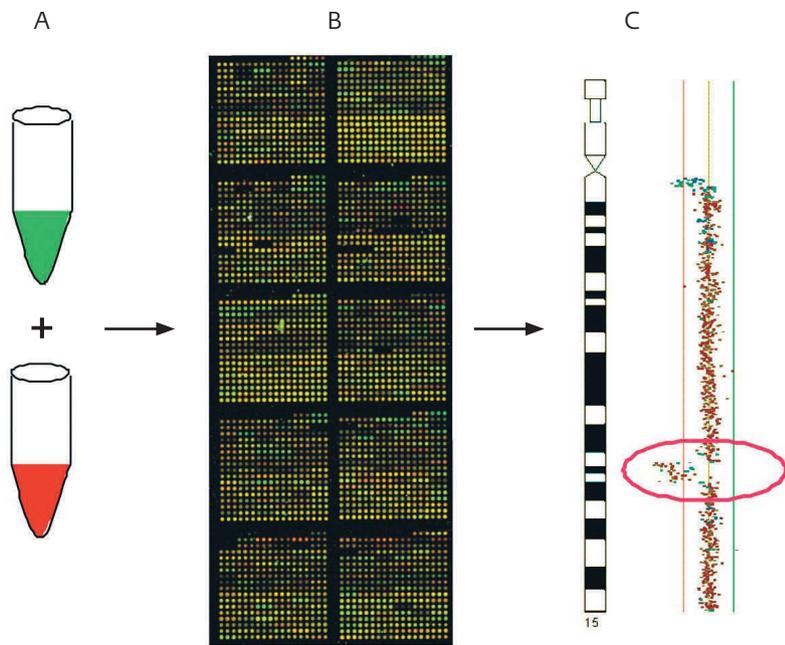
Dieses „Anti-Knorpel-Signal“, wie Stefan Mundlos es nennt, erteilt eines der Hox-Gene. Es kontrolliert wiederum die Aktivität eines Enzyms, das Retinsäure produziert. Retinsäure ist eine

PROTEINE FÜR KNORPEL

Bei der Erforschung der Kurz fingrigkeit haben Forscher des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik mittels gentechnologischer Methoden Proteine hergestellt, welche die Produktion von Knorpelmasse anstoßen. Die künstlichen Proteine

für Knorpel sind gegenüber den natürlichen *bone morphogenetic proteins* (BMP) durch Mutationen verändert. In Zellkultur-Tests stellte sich heraus, dass zwei der veränderten Proteine (hell-, dunkelgrau, Mutation: gelb) die Bildung von Knorpel zuweilen viel intensiver anregen als die natürlichen Proteine. Eines der beiden Proteine bindet stärker an bestimmten Arealen (orange, rot, grün), das andere Protein wird nicht mehr ausreichend durch einen körpereigenen Hemmstoff blockiert (pink), um die Wirkung der BMPs zu stoppen. In beiden Fällen jedenfalls kommt es zu einem übermäßig aktiven BMP-Signalweg. „Das könnte man auch therapeutisch einsetzen“, sagt Stefan Mundlos. Bei Patienten mit komplizierten Knochenbrüchen etwa wird Knorpel zur Produktion von Knochengewebe gebraucht. Derzeit werden die neuen BMPs in Tierversuchen getestet.





Prinzip der Chip-basierten Chromosomenanalyse: Farblich markierte Erbgutproben eines Patienten und Kontroll-DNA werden gemischt (A) und auf einen Genchip aufgetragen. Patienten- und Kontroll-DNA binden dort unterschiedlich an kurze DNA-Schnipsel und färben diese entsprechend (B). Der Farbton der einzelnen Punkte auf dem Chip verrät Veränderungen der Chromosomen. Hier ist die Farbe eines Punktes in Richtung Rot verschoben (Kreis), das heißt, die grüne Probe bindet schwächer und besitzt damit offenbar den entsprechenden Chromosomenabschnitt nicht.

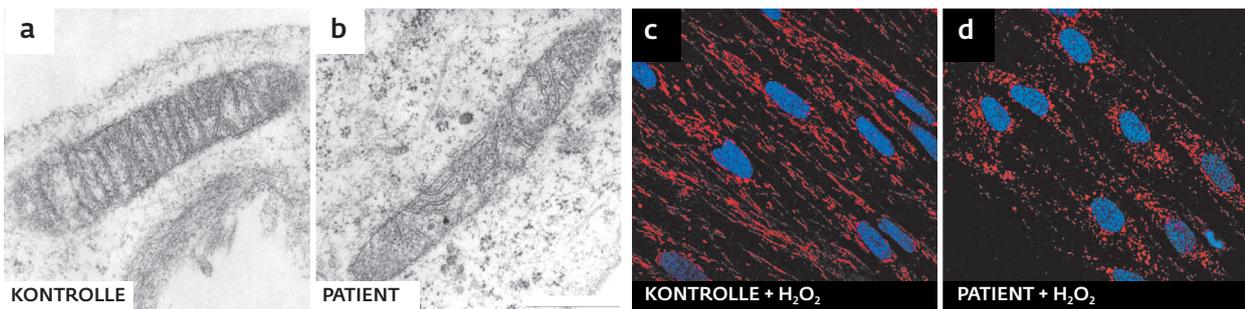
Substanz, die in allen möglichen Stadien der Embryonalentwicklung auftaucht. Mäuse mit Hox-Mutationen stellen weniger Retinsäure her. So bildet sich auch in den Zwischenräumen Knorpel – es entstehen zusätzliche Finger.

Gibt man den mutierten Mäusen während der Embryonalentwicklung Retinsäure, verschwindet die Vielfingrigkeit wieder. „Retinsäure eignet sich allerdings nicht als Medikament für Menschen“, betont Mundlos, weil sie an anderer Stelle die Embryonalentwicklung erheblich aus dem Lot bringen würde. Mehr noch: In Mäusen mit bestimmten Hox-Mutationen verwandeln sich die länglichen Röhrenknochen in rundliche. Solche homeotischen Transformationen hat das Berliner

RADIKALE GEGEN KRAFTWERKE

Faltige Haut und Verlust von Knochensubstanz sind typische Erscheinungen des Alterns. Menschen mit der seltenen genetischen Erkrankung Cutis laxa leiden daran schon von Kindheit an. Außerdem bleiben die Betroffenen geistig zurück. Fünf verschiedene Formen der Krankheit sind bekannt. Das Team um Stefan Mundlos hat nun zusammen mit einer internationalen Forschergruppe die genetischen Defekte der Cutis laxa entdeckt. Offenbar ist zum Beispiel das Gen *PYCR1* mutiert, dessen Eiweißprodukt den Stoffwechsel der Aminosäure Prolin mitreguliert – und zwar in den Kraftwerken der Zelle, den Mitochondrien.

Aufgrund der Veränderung sind die Zellen der Patienten empfindlicher gegen freie Radikale. Das sind schädliche Sauerstoffmoleküle, die bei bestimmten Stoffwechselprozessen entstehen. Freie Radikale stehen seit Langem im Verdacht, über den programmierten Zelltod (Apoptose) Alterungsprozesse auszulösen. Wenn die Mitochondrien durch die Radikale gereizt werden, öffnen sich deren Membranen, was den Tod der ganzen Zelle besiegelt. Vermutlich schützt *PYCR1* bei gesunden Menschen vor solchen Folgen von Stress durch freie Radikale.



Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle. Sie besitzen eine längliche Form und Einstülpungen der inneren Membran. Im Elektronenmikroskop werden die Veränderungen zwischen gesunden Mitochondrien (a, c) und denen von Patienten mit Cutis laxa (b) sichtbar. Mitochondrien von Patienten mit Cutis laxa sind empfindlich gegenüber freien Radikalen (d): Die Behandlung mit dem Radikalbildner H_2O_2 zerstört ihr Netzwerk aus fadenförmigen Proteinen (rot, Zellkerne blau).

Team erstmals in den Extremitäten von Wirbeltieren nachgewiesen – was zeigt, dass Hox-Gene die Gestalt der Knochen prägen.

Die zentrale Rolle der Hox-Gene beim Auswachsen der Extremitätenknospe war bekannt. Doch den neuen Versuchen zufolge steuern sie auch filigrane Differenzierungsprozesse in späten Phasen der Embryonalentwicklung – etwa wenn es um die Bildung von Bindegewebe, Knorpel oder Knochen geht. Bei Mäusen um den elften bis zwölften Tag, bei Menschen um die sechste bis achte Schwangerschaftswoche.

GENANALYSE ENTHÜLLT NEUE ERKRANKUNG

Selten nutzen die Berliner Forscher ihr Know-how in der funktionellen Genomik für Erkrankungen jenseits des Skeletts. Vor einiger Zeit etwa kam ein Patient mit dem Mabry-Syndrom in die Sprechstunde – charakterisiert durch verzögerte geistige Entwicklung und einen erhöhten Blutwert des Enzyms alkalische Phosphatase (AP). Hohe AP-Werte kennzeichnen normalerweise Knochenerkrankungen, an denen dieser Patient aber nicht litt. Niemand wusste, worauf sein hoher AP-Wert beruhte.

„Bei ihm haben wir aber einen neuen Gendefekt gefunden und damit eine neue Krankheit definiert“, sagt Stefan Mundlos. Molekular gesehen, hängt das Enzym über eine Art Anker außen an Leber- oder Knochenzellen. Eine Mutation, so das Ergebnis der Berliner Wissen-

schaftler, macht den Anker unbrauchbar. Deshalb kann sich das Enzym nicht mehr an die Zellen anheften und schwimmt in großen Mengen im Blut.

Wie das Fehlen des Ankers letztlich die verzögerte Hirnentwicklung auslöst, ist noch unbekannt. Wenn aber jetzt irgendwo auf der Erde ein Kind mit erhöhter AP ohne Hinweis auf eine Knochenerkrankung auftaucht, wird es sich künftig einem genetischen Test auf das Mabry-Syndrom unterziehen können. So wird die Grundlagenforschung sofort in den klinischen Alltag des Instituts für Medizinische Genetik der Charité einbezogen.

Für die meisten seltenen Erkrankungen gibt es allerdings bis dato keine Therapie, die an ihren molekularen Ursachen ansetzt. „Die Erforschung dieser Ursachen ist aber die zwingende Voraussetzung für die Entwicklung einer Behandlung“, sagt Stefan Mundlos und verweist als positives Beispiel auf das Marfan-Syndrom – eine Erkrankung, an der auch der berühmte US-Präsident Abraham Lincoln litt und die mit lebensbedrohlichen Komplikationen an der Hauptschlagader einhergeht.

Jetzt, rund 20 Jahre nach Entdeckung des auslösenden genetischen Defekts, wird ein bereits gegen erhöhten Blutdruck eingesetztes Medikament getestet, das an der Ursache angreift. „Das scheint zu wirken“, sagt der Max-Planck-Forscher. Einer seiner Mitarbeiter, so Stefan Mundlos, entwickelt jetzt ein eigenes Therapiekonzept gegen das Marfan-Syndrom. ◀

MAX-PLANCK-FÖRDERSTIFTUNG

Mit 250 000 Euro unterstützt eine Mäzenin über die Max-Planck-Förderstiftung ein Projekt von Stefan Mundlos zur Erforschung seltener Krankheiten bei Kindern. Die gemeinnützige Stiftung wurde im Juni 2006 gegründet. Sie wird von einer bundesweiten Initiative privater Förderer getragen. Die Max-Planck-Förderstiftung stellt Finanzmittel bereit, um Spitzenforschung schnell und flexibel zu unterstützen. Damit werden besondere Forschungsprojekte unterstützt, herausragende Nachwuchswissenschaftler gefördert und Spitzenwissenschaftler gewonnen, um die Konkurrenzfähigkeit der Max-Planck-Gesellschaft im internationalen Wettbewerb zu sichern.

Weitere Infos: www.maxplanckfoerderstiftung.org

GLOSSAR

Enhancer-Element

Ein Enhancer ist eine Basensequenz in der DNA, die bei der Transkription von DNA in RNA wichtig ist. Er verstärkt die Transkriptionsaktivität eines Gens, indem er die Anlagerung der RNA-Polymerase (Enzymkomplex) an eine spezifische Startsequenz – den Promotor – beeinflusst. Enhancer- und Promotorsequenz können viele Basen auseinanderliegen. Rückt der Enhancer durch Entfernung von Abschnitten der DNA näher an den Promotor heran, so nimmt die Gentranskription weiter zu; im Falle von Tumorzellen etwa kann sich so ein Onkogen sehr schnell vermehren.

Hox-Gene

Hox-Gene sind regulatorische Gene, die Abläufe in der frühen Entwicklung von Organismen steuern. Ihre wichtigste Aufgabe besteht in der Gliederung des Embryos entlang der Körperlängsachse. Beim Menschen etwa bestimmen diese Gene unter anderem Form und Ausbildung von Wirbeln und Rippen. Außerdem regeln sie die Neu- und Rückbildung von Blutgefäßen während der Embryonalentwicklung und steuern die Bildung von Gefäßen bei krankhaften Veränderungen, etwa während der Tumorentstehung.

Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom (MFS) oder der Marfan-Phänotyp ist eine durch Genmutation bedingte Bindegeweserkrankung. Sie entsteht durch eine Mutation im Gen für Fibrillin – einem der wesentlichen Bestandteile der zum Aufbau des Bindegewebes wichtigen Mikrofibrillen. Die Symptome der Patienten sind vielfältig: Häufig sind Herz- Gefäß- und Skelettsystem, Augen und innere Organe betroffen. Im Schnitt erkranken etwa ein bis zwei von 10 000 Personen am Marfan-Syndrom. Bis heute ist die Bindegeweserkrankung unheilbar.

Duplikation

Als Duplikation wird die Verdoppelung eines bestimmten Abschnitts innerhalb eines Chromosoms bezeichnet. Diese Verdopplung entsteht etwa durch den ungleichen Austausch von Genschnitten zwischen Schwesterchromatiden. Das Chromosom wird dadurch länger. Eine solche Genmutation kann durch körpereigene Reparaturmechanismen meist nicht behoben werden und führt häufig zu angeborenen Defekten.