



DEM ALTERN AUF DER SPUR

Am international renommierten Institut für Humangenetik der UMG erforschen Prof. Dr. Bernd Wollnik und sein Team mittels modernster Methoden unter anderem, welche Prozesse den menschlichen Alterungsprozess steuern.

TEXT: Ulrich Drees

„In den letzten Jahren erlebte die Humangenetik technologische Fortschritte, die sowohl unsere Forschung, als auch genetische Diagnostik regelrecht revolutionierten“, erläutert Prof. Dr. Bernd Wollnik, Direktor des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Göttingen. Und tatsächlich – strebte der Humangenetiker nach seinem Studium noch danach, sich seinen wissenschaftlichen Traum zu verwirklichen und eines Tages einmal EIN Gen zu identifizieren, dessen Veränderung für eine bestimmte Erkrankung verantwortlich ist, so ist ihm dies mittlerweile über sechzig Mal gelungen. Doch dies ist nur ein Ausdruck der unglaublich schnellen und faszinierenden Weiterentwicklung der modernen Humangenetik, die sich gegenwärtig vor allem aus den neuen Sequenziertechnologien, dem sogenannten Next-Generation-Sequencing (NGS), ergibt. Aber auch die CRISPR/Cas-Methode, auch als „Genschere“ bekannt, mit der DNA gezielt geschnitten und verändert werden kann, hat das Potential, zukünftig die Humangenetik weiter positiv zu verändern.

„Aktuell erleben wir eine große Dynamik, was die Entschlüsselung von ursächlichen Krankheitsgenen angeht“, so Prof. Dr. Bernd Wollnik. Um an dieser Entwicklung teilzuhaben und sie bewusst mitzugestalten, wurde sein Institut in den vergangenen zweieinhalb Jahren umfassend modernisiert. Mit einer modernen humangenetischen Patientenversorgung und Beratung, einer hoch entwickelten Diagnostik sowie einer international sichtbaren Forschungstätigkeit sind jetzt alle Weichen gestellt, um insbesondere mit den neuen Methoden molekularer Diagnostik und Forschung gegenwärtig und in Zukunft die Entschlüsselung weiterer neuer Gene sowie das Verständnis von Krankheitsmechanismen voranzutreiben.

Einer der Forschungsschwerpunkte der Göttinger Humangenetik liegt dabei auf der Entschlüsselung von sogenannten monogenen Erkrankungen, bei denen Veränderungen in einem einzelnen Gen zu angeborenen oder sich später entwickelnden Erkrankungen führen. In den meisten Fällen, die an das Institut von Prof. Dr. Wollnik herangetragen wer-

den, kommen dann Eltern beispielsweise mit Fragen wie: „Warum hat mein Kind diese besondere Kombination von Merkmalen und Symptomen?“ auf das Team des Instituts zu. Diese Fragen lassen sich heute vielfach mit molekulargenetischen Tests beantworten.

War mit den herkömmlichen Methoden in der Vergangenheit nämlich die Analyse von etwa 800 Bausteinen in einem Experiment möglich, können heute im Rahmen einer solchen NGS-Sequenzierung über 500 Milliarden Bausteine analysiert werden.

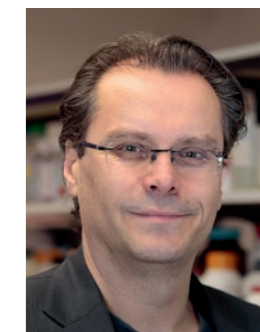
„Mit diesen Methoden können wir heute häufig auch dann eine molekulare Diagnose stellen“, führt Prof. Dr. Wollnik aus, „wenn wir klinisch die Erkrankung gar nicht richtig einschätzen können. Das ist ein echter Fortschritt.“

Für solche Erkrankungen, die klinisch erst einmal gar nicht eingeordnet werden können, bietet das unter dem Dach des Zentrums für seltene Erkrankungen (ZSEG) neu gegründete Zentrum für unklare angeborene Syndrome der UMG eine eigene interdisziplinäre Sprechstunde an. „Das ist nicht nur klinisch und inhaltlich sehr wichtig und interessant“, kommentiert Prof. Dr. Wollnik. „Es ist auch eine echte Besonderheit dieses Zentrums und der Humangenetik hier in Göttingen, die nirgendwo anders in dieser Form betrieben wird. Wir haben dazu ein eigenes MutationMining (MM)-Team mit 20 Mitarbeitern unterschiedlicher Expertise eingerichtet.“ Dieses fahndet mit den neuen NGS-Technologien nach neuen ursächlichen Genen und Mutationen, durch die seltene Erkrankungen und unklare, angeborene Syndrome entstehen. Hierbei ist die Interpretation der gefundenen Varianten entscheidend und dies ist die Kernkompetenz des MM-Teams. Wie erfolgreich das Team arbeitet, zeigt sich daran, dass bereits unzählige neue krankheitsassoziierte Gene entschlüsselt werden konnten. Aktuell kann das MM-Team nach einer umfangreichen, wissenschaftlich-basierten Gen-Analyse in 70-75 % der Fälle eine molekulare Diagnose stellen. Anhand von DNA-Proben werden dabei Fälle aus der ganzen Welt getestet, denn das Göttinger Institut für Humangenetik arbeitet bewusst im Rahmen internationaler Forschungsnetzwerke mit anderen ähnlich hoch spezialisierten Forschungseinrichtungen zusammen. „International stehen wir mit unseren Schwerpunkten inzwischen für die Entschlüsselung von Krankheitsgenen und Identifizierung molekularer Mechanismen bei unterschiedlichen angeborenen Erkrankungen und Syndromen.“

Ein weiteres wichtiges Themengebiet ist die intensive Forschung an Alterungsprozessen. „Was wir als Humangenetiker hier beitragen können“, erläutert Prof. Dr. Wollnik, „ist die Untersuchung von Patienten mit einem sogenannten Progerie-Syndrom. Die betroffenen Kinder altern extrem schnell, quasi im Zeitraffertempo. Bei ihnen treten dann auch die klassischen Beschwerden des Alterns auf, wie zum Beispiel Diabetes, Herzschwäche, Demenz und Krebs.“ Diese Progerie-Syndrome sind selbst unter den seltenen Erkrankungen, die nicht häufiger als bei einem von 2000 Menschen vorkommen, sehr selten und treten etwa bei einem von 1 Mio. Menschen auf. Mit der Erforschung ihrer ursächlichen Mechanismen und der klinischen Versorgung be-

troffener Patienten beschäftigt sich das Institut für Humangenetik im Rahmen des in der Gründungsphase befindlichen Zentrums für Progeroide Erkrankungen. Die Wissenschaftler der Humangenetik konnten allein in den letzten drei Jahren acht neue Gene entschlüsseln, die über ganz unterschiedliche zelluläre Mechanismen eine entscheidende Rolle im Alterungsprozess bei diesen Kindern spielen. Die Wissenschaftler versuchen nun in detaillierten, funktionellen Analysen, diese Mechanismen genauer zu verstehen und so Alterungsprozesse zu verfolgen und letztlich zu verstehen. Ihre Ergebnisse kommen dann nicht nur in der Therapie ihrer kleinen Patienten zur Anwendung, die Wissenschaftler wollen das Verständnis von Alterungsprozessen auch nutzen, um allen Menschen ein gesundes Altern zu ermöglichen. „Es geht nicht darum, dass wir alle 200 Jahre alt werden“, erklärt Prof. Dr. Wollnik. „Wir wollen den Vorgängen auf die Spur kommen, die zu frühzeitigen, altersabhängigen Erkrankungen wie Diabetes, Arteriosklerose, Osteoporose oder Krebs führen, um dort eingreifen können.“

Ein erstes Ergebnis ihrer Arbeit ist beispielsweise die Hypothese, dass die Stabilität des Genoms eine wichtige Rolle bei Alterungsvorgängen spielt und das Risiko von genomischer Instabilität bereits in den Genen „vorgegeben“ ist. Kommt es dann im Laufe des Lebens zu einer Anhäufung von Schädigungen im Genom, kann dies zu einem exponentiellen Anstieg zellulärer Probleme führen, durch die dann entsprechende Alterungsprozesse ausgelöst werden. Sobald sich ihr Verständnis über solche Mechanismen des Alterns verfestigt hat, können sich die Forscher dann im nächsten Schritt daranmachen, ihr Wissen für entsprechende Therapien zu nutzen. „Zunächst wird dann überprüft, ob eventuell schon vorhandene Medikamente positiv eingreifen können“, führt Prof. Dr. Wollnik aus. „Der nächste Schritt wäre dann zum Beispiel auch die Entwicklung einer effektiven Gentherapie, die durch die CRISPR/Cas-Methode schon heute für einige spezifische Anwendungen absolut denkbar erscheint.“ ■



Prof. Dr. med. Bernd Wollnik
Direktor des Instituts für Humangenetik

Prof. Dr. Bernd Wollnik wurde in Köln geboren, wohin er nach einer siebenjährigen Tätigkeit als Leiter der Molekulargenetik an der Universität Istanbul auch wieder zurückkehrte. Nachdem er 2012 seine Professur für medizinische Genetik am Institut für Humangenetik der Uniklinik Köln erhalten hatte, folgte er dann 2015 dem Ruf an die Universitätsmedizin Göttingen. Foto: hzg/ronald schmidt.

