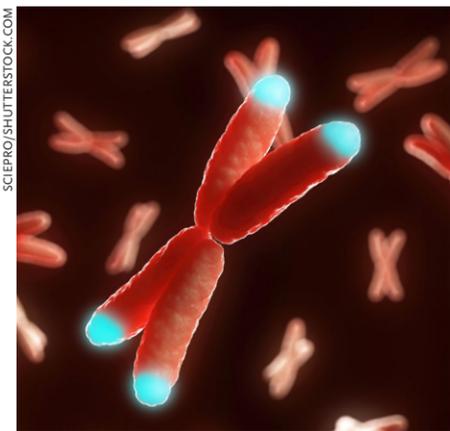




OZANKUTSAL/SHUTTERSTOCK.COM

Über kurz oder lang

... müssen wir uns alle mit dem Altern befassen. Humangenetiker Professor Bernd Wollnik und sein Team erforschen die molekularen Mechanismen der Alterung und schauen dabei auch besonders auf die Länge von Chromosomenenden.



TTAGGG – Durch die häufige Wiederholung dieser DNA-Sequenz schützen Telomere die Enden von Chromosomen.

Stück für Stück schrumpfen die Enden unserer Chromosomen. Jedes Mal, wenn sich eine Zelle teilt, muss die gesamte DNA verdoppelt und auf die Tochterzellen verteilt werden. Die DNA ist in Chromosomen organisiert, 46 hat jeder Mensch, und gerade an den Enden der Chromosomen ist der Verdoppelungsvorgang fehleranfällig. Die Folge: Die Chromosomen werden kürzer. Dass unser Erbgut dennoch über unzählige Zellteilungen hinweg stabil weitergegeben werden kann, liegt auch an den Telomeren. So werden die Enden der Chromosomen bezeichnet. Sie bestehen aus vielen Wiederholungen derselben Abfolge von DNA-Bausteinen, enthalten aber keine entscheidenden genetischen Informationen wie zum Beispiel unsere Gene. Vielmehr funktionieren sie wie schützende

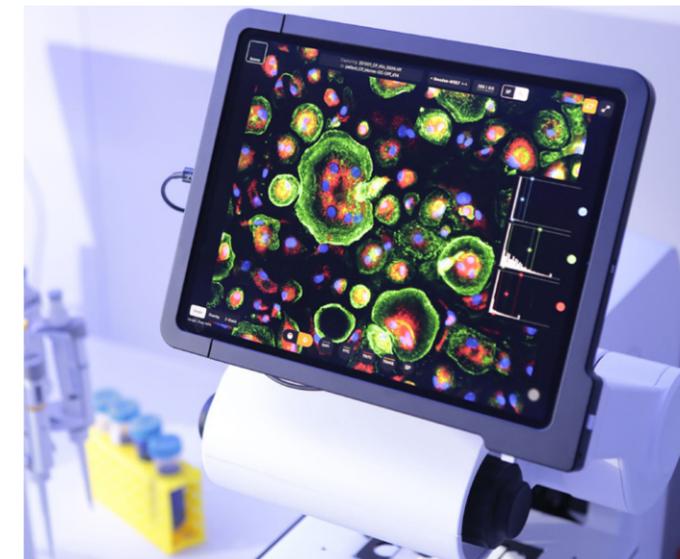
Kappen, die sich nach und nach abnutzen. Unterschreiten sie eine kritische Länge, verändert sich der Schutz der Chromosomenkappen, das Genom wird instabil und die Funktion der Zelle gestört – alles Faktoren, die dann zur Alterung beitragen.

DIE SCHUTZWIRKUNG VON TELOMEREN ist auf ein komplexes Zusammenspiel von DNA, RNA, verschiedener Proteine und Proteinkomplexe sowie weiterer Moleküle in der Zelle angewiesen. Dass offenbar nicht nur die Länge der Telomere, sondern besonders auch ihre räumliche Anordnung eine wesentliche Rolle spielt, hat sich bereits herauskristallisiert. „Doch vieles ist noch unklar“, sagt Professor Bernd Wollnik, Direktor des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Göttin-

FOTOS: RONALD SCHMIDT



Die Wissenschaftler*innen nutzen Hochdurchsatzsequenzierung, aber auch hochauflösende Mikroskopieverfahren, um den Mechanismen der Alterung auf die Spur zu kommen.



gen (UMG). „Uns interessieren die Antworten auf so viele Fragen: Welche Gene sind involviert? Welche Signalwege und Mechanismen greifen im Alterungsprozess ineinander? Ab welcher Verkürzung der Telomerlänge bricht deren räumliche Struktur zusammen?“ Diesen Fragen auf den Grund zu gehen und die Dynamik von Telomeren zu entschlüsseln – sowohl im natürlichen Alterungsprozess als auch in der Entstehung und Entwicklung von altersassoziierten Erkrankungen, etwa des Herzens –, das hat sich das Team um Bernd Wollnik vorgenommen.

UNTERSCHIEDLICHSTE TECHNIKEN weiterentwickeln und neu kombinieren – auf diese Weise gelangen die Wissenschaftler*innen zu neuen Erkenntnissen. Gerade im technologischen Bereich haben sich Bernd Wollnik zufolge in den letzten Jahren neue Horizonte eröffnet: „Die enorme technologische Entwicklung in der Humangenetik hat uns eine Vielzahl neuer Werkzeuge beschert. Die verschiedenen Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung versetzen uns in die Lage, nahezu jede Veränderung in der DNA aufzuspüren, im gesamten Genom eines Menschen. Wir haben erst kürzlich und erstmalig die komplette Telomerlänge einzelner Chromosomen präzise bestimmen können. Eine bahnbrechende Methodik, die nun viele Türen für die Beantwortung all unserer Fragen öffnet“, sagt Bernd Wollnik. „Aber wir

beschränken uns nicht auf DNA-Analysen. Wir ermitteln zum Beispiel durch RNA-Sequenzierung, welche Gene wann abgelesen, also aktiviert werden. Zu welchem Zeitpunkt? In welcher Zelle?“ Konkret bestimmen die Forschenden also die Länge von Telomeren in verschiedenen Zelltypen und Zellentwicklungsstadien, in Zellen mit krankheitsverursachenden Gendefekten und in gesunden Zellen. Sequenzdaten kombinieren sie mit neuesten hochauflösenden Mikroskopieverfahren.

EINE WEITERE BESONDERHEIT: Im Unterschied zu früher geht es ihnen nicht darum, eine durchschnittliche Länge von Telomeren aus vielen Zellen einer Blut- oder Gewebeprobe zu bestimmen. Stattdessen fokussieren sie sich auf einzelne Zellen und sogar auf einzelne Chromosomen. Sie fragen: Wie sieht das Telomer eines bestimmten Chromosoms aus? Lassen sich spezifische Effekte auf die Zellalterung oder die Entstehung von Erkrankungen ableiten? Besonders im Rahmen der unterschiedlichen wissenschaftlichen Aktivitäten des Teams der Humangenetik im Herzzentrum der UMG (zum Beispiel des Sonderforschungsbereichs SFB1002 oder der Studien im Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, DZHK) liefern diese Methoden neue Einblicke in die Alterung des Herzens und die Entstehung der Herzschwäche. Eine weitere Strategie, um den Alterungsprozess auf molekularer Ebene zu ▶

„Die enorme technologische Entwicklung in der Humangenetik hat uns eine Vielzahl neuer Werkzeuge beschert. Die verschiedenen Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung versetzen uns in die Lage, nahezu jede Veränderung in der DNA aufzuspüren, im gesamten Genom eines Menschen.“

PROF. DR. MED. BERND WOLLNIK



Prof. Dr. med. Bernd Wollnik

„Diese neuen Möglichkeiten und Perspektiven sind Motor und Motivation für das gesamte Team!“

ergründen und Hinweise zu liefern, wie sich altersassoziierte Erkrankungen vermeiden oder behandeln lassen, besteht darin, Genvarianten zu identifizieren, die seltene angeborene Erkrankungen mit beschleunigter Alterung verursachen, sogenannte Progerien. Damit befasst sich sehr erfolgreich auch eine weitere, von Professor Uwe Kornak geleitete Forschungsgruppe am Institut für Humangenetik. So konnte das Team um Professor Kornak erst kürzlich mit *BUD13* ein neues Gen und einen neuen Krankheitsmechanismus für eine progeroide Erkrankung entschlüsseln und international sichtbar publizieren.

SO ZWANGSLÄUFIG DER ALTERUNGSPROZESS IST, so komplex sind die molekularen und zellulären Vorgänge, die dabei ineinandergreifen. Telomerverkürzung ist hier nur ein Faktor. Genomische Instabilität, epigenetische Veränderungen, mitochondriale Dysfunktion sind weitere, aber noch lange nicht alle Merkmale des Alterns. Um solche Details aufzuklären, muss man gleichzeitig die gesamte Zelle in den Blick nehmen: DNA, RNA, Proteine, Stoffwechselprodukte und andere Moleküle. Und natürlich ihre Interaktionen und Wechselbeziehungen mit und untereinander. Solche Untersuchungen werden unter dem Begriff der Omics-Technologien zusammengefasst, mit der Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik etc. Die UMG ist in diesem Jahr der Translations-Allianz In Niedersachsen (TRAIN) beigetreten, und Bernd Wollnik ist seit Kurzem UMG-Standortsprecher im Bereich ‚Trainomics‘: „Es ist ein sehr dynamisches Verbundmodell, welches die kooperative und komplementäre Nutzung und Weiterentwicklung von Omics-Ressourcen und Omics-basierten Forschungsstudien durch Forschungseinrichtungen in Braunschweig, Göttingen und Hannover unterstützt.“

UND DANN IST DA JA AUCH NOCH DIE ANDERE TECHNOLOGISCHE REVOLUTION: die „Genschere“ CRISPR/Cas. Sie wird die Humangenetik in Zukunft maßgeblich prägen, besonders im therapeutischen Bereich. Dieses Tool zur Genomeditierung ermöglicht es, DNA gezielt an gewünschten Stellen zu verändern, also Bausteine auszuschneiden, einzufügen oder auszutauschen und somit Fehler in der DNA oder Fehlfunktionen von Genen und Proteinen zu korrigieren. In

der humangenetischen Forschung erleichtert dieses mächtige Werkzeug nicht nur die funktionelle Charakterisierung genetischer Veränderungen in Zellen, um grundlegende Signalwege und Vorgänge zu entschlüsseln, sie ebnet auch den Weg zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien, auch für altersassoziierte Erkrankungen. Bernd Wollnik erklärt: „Im Unterschied zu früher sind wir jetzt in der humangenetischen Forschung in der Lage, die ganze Strecke zurückzulegen: Wir identifizieren genetische Krankheitsursachen, entschlüsseln die molekularen und zellulären Auswirkungen von Genvarianten, gewinnen Erkenntnisse über grundlegende Prozesse in der gesunden, der alternden und der kranken Zelle und liefern so Ansatzpunkte für therapeutische Optionen. Diese neuen Möglichkeiten und Perspektiven sind Motor und Motivation für das gesamte Team!“

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Institut für Humangenetik



KONTAKT

Institut für Humangenetik
Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. Bernd Wollnik
Tel. 0551 39-60606
bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de
www.humangenetik-umg.de

