



Neueste Sequenziermethoden in der Humangenetik

Den Genen auf der Spur



Das Institut für Humangenetik in Greifswald feiert dieses Jahr sein 35-jähriges Bestehen. Für *UMGlive* ein guter Anlass, dieses Fachgebiet näher zu beleuchten.



Hier trifft Tradition auf Innovation

Fast täglich werden derzeit neue Erbkrankheiten entdeckt und molekular aufgeklärt. Die Hochdurchsatz-DNS-Sequenzierung führt zu einer nahezu exponentiellen Zunahme humangenetischen Wissens. Damit verbessern sich die Möglichkeiten der Prävention und Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen.

Bis in die 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts fristete die humangenetische Forschung, die aus der Erbbiologie hervorging, auf dem Gebiet der damaligen DDR

ein eher nischenhaftes Dasein. Erst in den 70er Jahren begann die Etablierung des Fachgebiets, denn die sogenannte „Prophylaktische Medizin“ rückte in den Fokus sozialistischer Gesundheitspolitik. 1971 wurde das „Forschungsprojekt Humangenetik“ begonnen, das die Errichtung eines genetischen Beratungsdienstes vorsah. Erste Modellberatungsstellen wurden in Magdeburg und Jena errichtet. Neben diesem Forschungsprojekt gründeten sich 1972 die „Arbeitsgemeinschaft Klinische Genetik in der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR“ und 1978 die Gesellschaft für Humangenetik der DDR.

Die Geschichte des Greifswalder Instituts, das damals Institut für Medizinische Genetik hieß, beginnt im gleichen Jahr. Der erste Direktor, Prof. Alwin Knapp, war eigentlich Dermatologe und Direktor der Greifswalder Hautklinik. Er beschäftigte sich jedoch intensiv mit Stoffwechselerkrankungen, speziell mit der Erbkrankheit Phenylketonurie (PKU). Die Einführung des Screenings auf PKU bei Neugeborenen in der DDR geht auf ihn zurück.

Im Greifswalder Institut etablierte Prof. Knapp neben der Zytogenetik und der humangenetischen Beratung ein integriertes Konzept zur Beratung, Diagnostik und Therapie von erblichen Stoffwechselerkrankungen und richtete eine Belegbettenabteilung ein. Greifswald entwickelte sich zum Zentrum für genetisch bedingte Stoffwechseldefekte.

Mitte der 1980er Jahre gab es dann einen Wechsel an der Spitze des Instituts. Durch den Nachfolger Prof. Falko H. Herrmann kam zum Leistungsangebot die molekulare Humangenetik mit den Schwerpunkten Gerinnungsgenetik und Genetik von erblichen Muskelerkrankungen hinzu. 1994 erfolgte die Umbenennung in Institut für Humangenetik.

Im Jahr 2009 übernahm die jetzige Direktorin, Prof. Ute Felbor, das Institut und etablierte die molekulargenetische Diagnostik für erbliche Krebserkrankungen und die häufigste genetisch bedingte Lungenerkrankung, die Mukoviszidose. Prof. Felbor transferierte ihre von der DFG

und der EU geförderten Projekte zur Erforschung erblicher Gefäßfehlbildungen von Würzburg nach Greifswald. Nach einem dreijährigen Forschungsaufenthalt an der Harvard Universität in Boston, USA, war sie in Würzburg zunächst Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiterin der DFG und dann Professorin für die Genetik von Gefäßkrankungen innerhalb des Bayerischen Genomforschungsprojekts BayGene.

2010 übernahm Prof. Andreas Kuß die Professur für Molekulare Humangenetik, die aus der Professur für Medizinische Genetik hervorging. Er wechselte mit seiner Arbeitsgruppe vom MPI für Molekulare Genetik aus Berlin an den Ryck. Im vergangenen Jahr wurde schließlich die MVZ GmbH der Universitätsmedizin um den Bereich Humangenetik erweitert.



Der persönliche Kontakt spielt eine große Rolle für Patienten, Ratsuchende und Auszubildende.

Die Humangenetik erfährt eine technologische Revolution, die etwa der Einführung des Personal Computers auf dem Gebiet der Informationstechnologien vergleichbar ist: Seit wenigen Jahren stehen modernste Sequenzierplattformen auch für den Einsatz im Rahmen kleinerer Einrichtungen zur Verfügung. Diese Geräte erlauben es, das Erbgut von Patienten zu vergleichsweise geringen Kosten und in wenigen Arbeitsschritten umfassend zu analysieren. „Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Humangenetik prägen die Medizin und die Krankenversorgung immer mehr. Das liegt vor allem an den neuen Möglichkeiten, Risiken bereits vor dem Auftreten von Krankheiten erkennen und dadurch wesentlich besser gesundheitlichen Gefährdungen vorbeugen zu können“, erläutert Prof. Felbor.

Neben der Patientenversorgung ist die Forschung ein wichtiger Bereich innerhalb der Greifswalder Humangenetik. Dabei

wird am Institut das gesamte Anwendungsspektrum der neuesten Technologien ausgeschöpft. Im Mittelpunkt stehen die Identifizierung neuer krankheitsverursachender Genveränderungen (Mutationen) sowie die Charakterisierung der Effekte von Genveränderungen auf zellulärer Ebene und im Tiermodell. Schwerpunkte hierbei sind Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und der Blutgerinnung sowie kognitive Störungen.

Die enge Verzahnung von humangenetischer Patientenversorgung und Forschung war auch Thema beim jährlich stattfindenden Treffen Norddeutscher Humangenetiker. Ende November war Greifswald Gastgeber der Veranstaltung und lud hochkarätige Fachvertreter ein. So erläuterte Prof. Kerstin Kutsche vom Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in ihrem Vortrag, wie die Kenntnis einer neuen, mittels Exomsequenzierung identifizierten, Mutation noch vor ihrer wissenschaftlichen Veröffentlichung für die vorgeburtliche Diagnostik einer bereits bestehenden nachfolgenden Schwangerschaft eingesetzt werden konnte: Den ratsuchenden Eltern konnte die Sorge genommen werden, dass ihr noch ungeborenes Kind die gleiche Erbkrankheit haben würde wie ihr erstes.

Höhepunkt des Treffens war der Vortrag von Prof. Hans-Hilger Ropers, Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und Professor für Molekulare Humangenetik an der Charité Berlin. Am Tag zuvor hatte die FAZ Ropers Artikel „Wer hat Deutungshoheit über das Genom?“



Das motivierte Humangenetik-Team



Hochkarätige Gäste zur Tagung in Greifswald: Prof. Reiner Siebert aus Kiel, Prof. Kerstin Kutsche aus Hamburg, Prof. Gabriele Gillessen-Kaesbach aus Lübeck, Prof. Ute Felbor aus Greifswald und Prof. Hans-Hilger Ropers aus Berlin (v.l.n.r.)

veröffentlicht. Die Inhalte dieses Artikels aufgreifend betonte Ropers unter anderem, dass genetische Daten einen hohen ökonomischen Wert haben und nicht in die Hand kommerziell operierender Firmen, sondern an Unikliniken gehören. Er verwies auf die Schweiz, die als erstes europäisches Land gesetzliche Regelungen getroffen habe, nach denen genetische Untersuchungen an Schweizer Bürgern nur im Inland durchgeführt werden dürfen, und mahnte eine Reorganisation der genetischen Krankenversorgung in Deutschland an.

Mit der inzwischen zum zweiten Mal seit Amtsübernahme von Prof. Felbor auf dem Campus der UMG ausgerichteten Tagung hat das Institut für Humangenetik gezeigt, dass es nicht nur landesweite, sondern auch überregionale Strahlkraft besitzt und sich im Spannungsfeld zwischen Krankenversorgung und Forschung im Nordosten der Republik erfolgreich behauptet.

Katja Watterott-Schmidt

ATCTCTTGGCTCCAGCATCGATGAAGAACGCA
 TCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGT
 GAACTGTCAAAACTTTTAAACAACGGATCTCTT
 TGTGCTTCGGCGGGCGCCCGCAAGGGTGC
 GATTAAGAGGATTCAGGATTAAGAGGATTC

Ein außerordentlich dynamisches Fach

Die Humangenetik gewinnt innerhalb der Medizin zunehmend an Bedeutung. Im Interview fragte UMG *live* die Direktorin des Instituts für Humangenetik, Prof. Ute Felbor, nach ihren Zielen und ihrer Faszination am Fachgebiet.



Was fasziniert Sie an der Humangenetik?

Die vielen spannenden Fragen, die oft unmittelbar den Weg aus der Grundlagenforschung in die Patientenversorgung finden. So wurde 1993 entdeckt, dass die Erbkrankheit Chorea Huntington durch einen neuen Mutationsmechanismus – sogenannte dynamische Mutationen – in einem zuvor nicht bekannten Gen verursacht wird. Damals war ich vermutlich die erste deutsche Humanmedizinstudentin mit Wahlfach Humangenetik im PJ. Ein Jahr später führte ich als Ärztin im Praktikum schon die vorhersagende genetische Huntington-Diagnostik im molekulargenetischen Labor selber durch.

In der Fachpresse ist immer wieder der Begriff „Next Generation Sequencing“ zu lesen. Was ist darunter zu verstehen?

Traditionell wurde gezielt die Basenabfolge einer oder weniger Erbanlagen (Gene) untersucht. Mit den neuen Verfahren können gleichzeitig sehr viele oder sogar alle Gene untersucht werden. Das heißt, dass die genetische Ursache von vielen, noch ungeklärten Erbkrankheiten sehr viel schneller herausgefunden werden kann. Wir lernen dabei aber auch, dass die Humangenetik viel komplexer ist, als Mendel annahm. Das Fach bleibt also noch lange spannend!

Welche Ziele hatten Sie für die Humangenetik in Greifswald, als Sie das Institut übernahmen?

Fokussierte, zeitgemäße Forschungsaktivitäten mit Drittmittelakquise zu entfalten, eine stabile humangenetische Familienberatung und Diagnostik für die Region sicher zu stellen und gute Lehre, Fort- und Weiterbildungen zu garantieren.

Konnten Sie einige Ihrer Ziele schon umsetzen?

Ja, sehr viele sogar. Nach einem völlig komplikationslosen Berufungsverfahren folgte bereits 2010 der Erstplatzierte unter 25 Bewerbern, Prof. Andreas W. Kuß, dem Ruf auf die Professur für Molekulare Humangenetik. Er brachte seine Arbeitsgruppe vom Berliner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik mit, die das erste Sequenziergerät der neuen Technologiegeneration professionell in Betrieb nahm. Dieser SOLiD 5500xl kostete mit seiner Peripherie 711.000 Euro und wurde über einen von der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) positiv bewerteten Großgeräteantrag beschafft. All dies waren Voraussetzungen für weitere bereits bewilligte Drittmittel, so z.B. eine Sachbeihilfe der DFG und der Bundeswehr und ein Teilprojekt im EU-Programm EnVision.

In der Krankenversorgung konnten wir mit Oberarzt Dr. Gilberg einen erfahrenen Humangenetiker und Kinderarzt für die Universitätsmedizin gewinnen und die Fachabteilung Humangenetik, die seit 1974 in Neubrandenburg existiert, mit der Greifswalder Humangenetik zusammenführen. Zusätzlich zum Konsildienst für die

Universitätsmedizin versorgen wir nun im ambulanten Bereich mit dem Hauptsitz in Greifswald und einer Zweigstelle in Neubrandenburg ein Einzugsgebiet, das Vorpommern, die Mecklenburgische Seenplatte und Nordbrandenburg einschließt.

In der Lehre kam die Humangenetik bereits im Wintersemester 2010/2011 unter den TOP 10 auf Platz 5. Von der Ärztekammer M-V wurde ich mit der Leitung der landesweiten Fortbildungsveranstaltungen zur „Fachgebundenen genetischen Beratung“ beauftragt, die 2012 im Rahmen des Gendiagnostikgesetzes notwendig geworden waren. Besonders wichtig erscheint mir, dass wir den ersten Studenten, der das Wahlfach seines Praktischen Jahres in der Greifswalder Humangenetik absolvierte, auch als Weiterbildungsassistenten gewinnen konnten. Ich blicke folglich positiv dem Jahr 2014 entgegen.

Welchen Stellenwert geben Sie dem Fach innerhalb der Medizin derzeit und was verspricht die Zukunft?

Die Humangenetik ist ein außerordentlich dynamisches Fach, das alle Fachgebiete der Medizin berührt. Der Humangenetik wird international eine zunehmend zentrale Rolle zugeschrieben. Bedenken Sie einfach, dass der erbliche Brustkrebs und der erbliche Darmkrebs Prävalenzen von 1:500 bzw. 1:1000 haben und somit zu den häufigen Krankheiten gehören.

Das Interview führte Katja Watterott-Schmidt.



Team um Prof. Kuß vor dem Hochdurchsatz-Sequenziergerät, mit dem die Arbeitsgruppe zahlreiche Forschungsfragestellungen bearbeitet.



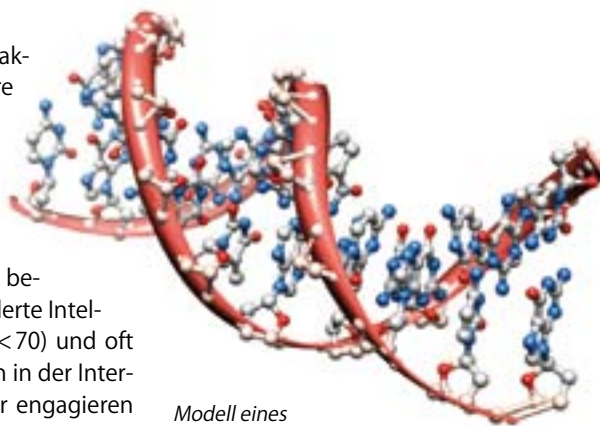
Klassische Sequenziermethode (oben)
Studentische Ausbildung im Labor (unten)

Molekulare Zusammenhänge erfassen

Die Forschung spielt im Institut für Humangenetik eine zentrale Rolle. Prof. Andreas Kuß gibt uns einen Einblick in seinen Forschungsschwerpunkt der molekularen Humangenetik.

Im Zentrum der Forschungsaktivitäten der AG Molekulare Humangenetik steht die Untersuchung erblich bedingter kognitiver Störungen. Diese manifestieren sich bei den Betroffenen durch eine bereits im Kindesalter beobachtbare, deutlich geminderte Intelligenz (Intelligenz Quotient < 70) und oft signifikante Einschränkungen in der Interaktion mit der Umwelt. „Hier engagieren wir uns besonders bei der Identifizierung und Charakterisierung der ursächlichen Gendefekte. Für die Mutationsuche verwenden wir modernste Verfahren der Hochdurchsatzsequenzierung mit verschiedenen Plattformen“, so Prof. Kuß.

Neben der Suche nach Mutationen, welche ursächlich für kognitive Störungen sein können, steht gleichbedeutend die funktionelle Untersuchung von Genen, in denen solche Sequenzveränderungen gefunden wurden. Dies geschieht unter Einsatz verschiedener molekularbiologischer und/oder biochemischer sowie zellbiologischer Methoden. Solche Studien



Modell eines
DNS-Moleküls

werden teilweise auch im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen durchgeführt. Das besondere Augenmerk der Forscher gilt dabei der Aufklärung von molekularen Zusammenhängen, welche durch in diesen Genen liegende Mutationen gestört werden. Hierfür wird derzeit insbesondere die Möglichkeit genutzt, Fibroblasten aus der Haut von Patienten in induzierbare pluripotente Stammzellen zu reprogrammieren. Diese können nachfolgend in Nervenzellen differenziert werden. Dadurch wird es möglich, die Auswirkungen von Mutationen mit Einfluss auf

die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten in gehirntypisch differenzierten Zellen zu untersuchen.

Darüber hinaus steht die Arbeitsgruppe mit den Hochdurchsatz-Sequenziergeräten vor allem auch für Kooperationsprojekte innerhalb der Universitätsmedizin zur Verfügung. So beteiligen sich Prof. Kuß und seine Mitarbeiter an unterschiedlich gelagerten Forschungsprojekten von verschiedenen Arbeitsgruppen, derzeit z.B. aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie, der Klinik für Hämatologie und Onkologie oder dem Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin.

Begriffserläuterung:

- **Hochdurchsatzsequenzierung** ist ein Sammelbegriff für neue Sequenziertechnologien zur gleichzeitigen Sequenzierung des gesamten Genoms bzw. großer Teile davon.
- **Fibroblasten** sind im Bindegewebe vorkommende bewegliche Zellen.
- **Pluripotente Stammzellen** können sich zu jedem Zelltyp eines Organismus differenzieren.