



LAVA-Elemente im Gibbon-Genom fördern chromosomale Neuordnung - Erkenntnisse für die Krebsforschung

LAVA-Elemente im Gibbon-Genom fördern chromosomale Neuordnung - Erkenntnisse für die Krebsforschung

Chromosomale Neuordnungen (chromosomal rearrangements) finden gelegentlich während der Evolution statt, können aber auch an der Tumorentstehung beteiligt sein. So ereignen sich chromosomale Neuordnungen in humanen pluripotenten Stammzellen relativ häufig. Aufgrund des damit verbundenen erhöhten Risikos der Krebsentstehung stellen sie ein Problem für klinische Zellersatztherapien mit Stammzellen dar. Ein besseres Verständnis der Ursachen für die Entstehung solcher Neuordnungen ist daher wichtig, um auf pluripotenten Stammzellen basierende Zellersatztherapien zukünftig sicherer zu machen.

Im Genom der Gibbons haben chromosomale Neuordnungen im Laufe der Evolution mit einer ungewöhnlich großen Häufigkeit stattgefunden. Daher ist das Gibbon-Genom ein wichtiges Instrument, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu erforschen. Bei der Analyse des Gibbon-Genoms wurde ein neues mobiles genetisches Element identifiziert und eine wesentliche Funktion entschlüsselt. Dieses als "LAVA" (zusammengesetzt aus den Modulen der mobilen genetischen Elemente L1ME, AluSz6, und SVA_A) bezeichnete mobile Element ist nahe verwandt mit den im menschlichen Genom vorhandenen "SVA" (SINE-VNTR-Alus)-Retrotransposons. Es liegt in mehr als 1000 Kopien im Gibbon-Genom vor. Viele dieser LAVA-Elemente finden sich in einer Gruppe von Genen, die für die korrekte Trennung von Chromosomen während der Zellteilung wichtig sind. Prof. Gerald Schumann und Nina Fuchs, Abteilung Medizinische Biotechnologie des Paul-Ehrlich-Instituts, zeigten experimentell, dass LAVA-Elemente in bestimmte Abschnitte dieser Gene (Introns) eingebaut werden (Insertionen), was dazu führt, dass diese Gene weniger häufig abgelesen werden (Verminderung der Transkription). Dadurch wird die Synthese der von diesen Genen kodierten Genprodukte (bestimmte Proteine) gehemmt. Da diese Proteine für eine korrekte Trennung der Chromosomen bei der Zellteilung bedeutsam sind, kann es bei einer verminderten Expression dieser Gene durch die LAVA-Elemente zu einer Zunahme chromosomaler Neuordnungen kommen.

Die Untersuchungen zeigten auch, dass viele der Gene, deren Expression im Gibbon durch LAVA-Insertionen beeinträchtigt wird, genau solche Gene sind, die im Menschen bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen. "Wenn wir die Mechanismen verstehen, die im Gibbon den Prozess der chromosomalen Neuordnung unterstützen, an dem auch Gene beteiligt sind, die bei der Tumorentstehung im Menschen eine Rolle spielen, kann uns das helfen, den Mechanismus der Krankheitsentstehung im Menschen zu entschlüsseln", erklärt Schumann die Bedeutung dieser Forschungsarbeiten.

Hintergrund: Gibbons sind, gemeinsam mit anderen Menschenaffen (Orang-Utan, Gorilla, Schimpansen, Bonobo), die nächsten Verwandten des Menschen. Menschenaffen sind dem Menschen genetisch sehr ähnlich - nur ca. 1,4 Prozent des menschlichen Erbguts unterscheidet sich von dem des Schimpansen. Aus diesem Grund sind Studien zur vergleichenden Genomik zwischen Primatengenomen wichtig, um die Rolle genetischer Faktoren bei der Krankheitsentstehung zu verstehen. Während sich chromosomale Rearrangements in den übrigen Menschenaffen und bei Menschen im Laufe ihrer Evolution nur gelegentlich ereignet haben, ist deren Häufigkeit im Gibbon-Genom ein Vielfaches größer.

Originalpublikation: Carbone L, Harris RA, Gnerre S, Veeramah KR, Lorente-Galdos B, Huddleston J, Meyer TJ, Herrero J, Roos C, Aken B, Anaclerio F, Archidiacono N, Baker C, Barrell D, Batzer MA, Beal K, Blancher A, Bohrsen CL, Brameier M, Campbell MS, Capozzi O, Casola C, Chiatante G, Cree A, Damert A, de Jong PJ, Dumas L, Fernandez-Callejo M, Flicek P, Fuchs NV, Gut M, Gut I, Hahn MW, Hernandez-Rodriguez J, Hillier LW, Hubley R, Ianc B, Izsvák Z, Jablonski NG, Johnstone LM, Karimpour-Fard A, Konkel MK, Kostka D, Lazar NH, Lee SL, Lewis LR, Liu Y, Locke DP, Mallick S, Mendez FL, Muffato M, Nazareth LV, Nevenon KA, Obleness M, Ochis C, Odom DT, Pollard KS, Quilez J, Reich D, Rocchi M, Schumann GG, Searle S, Sikela JM, Skollar G, Smit A, Sonmez K, ten Hallers B, Terhune E, Thomas GWC, Ullmer B, Ventura M, Walker JA, Wall JD, Walter L, Ward MC, Wheelan SJ, Whelan CW, White S, Wilhelm LJ, Woerner AE, Yandell M, Zhu B, Hammer MF, Marques-Bonet T, Eichler EE, Fulton L, Fronick C, Muzny DM, Warren WC, Worley KC, Rogers J, Wilson RK, Gibbs RA (2014): Gibbon genome and the fast karyotype evolution of small apes. *Nature* 513: 195-201.

Paul-Ehrlich-Institut (Federal Agency for Sera and Vaccines)
63225 Langen
Telefon: +49 6103 77 0
Telefax: +49 6103 77 1234
Mail: pei@pei.de
URL: <http://www.pei.de/DE/home/de-node.html>

Pressekontakt

Paul-Ehrlich-Institut (Federal Agency for Sera and Vaccines)

63225 Langen

pei.de/DE/home/de-node.html
pei@pei.de

Firmenkontakt

Paul-Ehrlich-Institut (Federal Agency for Sera and Vaccines)

63225 Langen

pei.de/DE/home/de-node.html
pei@pei.de

Das Paul-Ehrlich-Institut ist das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Als im Arzneimittelbereich tätige Bundesoberbehörde steht seine Arbeit im Dienst der Gesundheit (Public Health). Das Paul-Ehrlich-Institut prüft und bewertet Nutzen und Risiko biomedizinischer Human-Arzneimittel und immunologischer Tier-Arzneimittel im Rahmen der klinischen Entwicklung, Zulassung und danach. Unverzichtbar für die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts ist die eigene experimentelle Forschung. Das Paul-Ehrlich-Institut gehört zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.