

## Nachrichten - Detailansicht zum Thema:

### **Aufklärung molekularer Signalwege die zur Mikrozephalie in Patienten mit dem Nijmegen Breakage Syndrom führen**

Düsseldorf - 06.09.16

BY: REDAKTION, S.B.

**06.09.2016 - Wissenschaftler aus Jerusalem und Düsseldorf haben erfolgreich induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) aus Patienten mit Nijmegen Breakage Syndrom (NBS) gewonnen und anschließend in frühe Neurone differenziert. Mittels dieses Zellmodells konnten sie Mechanismen aufklären, welche zum neurologischen Phänotyp führen, der in NBS Patienten zu beobachtet ist**

Das Nijmegen Breakage Syndrom ist eine verheerende Funktionsstörung bei der die betroffenen Kinder unter Mikrozephalie, neurologischen Defekte, Zwergwuchs, Tumor-Prädisposition und Immundefizienz leiden. Die Krankheit wird durch eine Mutation im NBS1-Gen verursacht, welche von beiden Elternteilen an das Kind weitergegeben wurde. Es ist bekannt, dass das NBS1 Gen zur Erkennung von Strangbrüchen im Rahmen der DNA-Reparatur benötigt wird, was sowohl die Tumorprädisposition als auch die Immunsuffizienz betroffener Patienten erklärt. Ungeklärt war jedoch bislang, wie Defekte in NBS1 die neuronale Entwicklung beeinträchtigen können. Die Generierung von iPS-Zellen aus betroffenen Patienten, gefolgt von deren neuronaler Differenzierung, ermöglicht es den Wissenschaftlern nun, die Ursachen für jene Störungen der Gehirnentwicklung betroffener Kinder zu studieren. Die Ergebnisse dieser Studien wurden jüngst in der Zeitschrift Cell Reports veröffentlicht.

In der von Tomer Halevy unter der Leitung von Prof. Michal Goldberg und Prof. Nissim von der Hebrew University of Jerusalem in Kooperation mit Prof. James Adjaye vom Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten Studie wurden iPS-Zellen von zwei vom NBS-Syndrom betroffenen Kindern gewonnen und näher charakterisiert. Frühere Studien zum Verständnis von NBS wurden hauptsächlich mit Hautzellen durchgeführt; die Ursache für die neurologischen Störungen bei NBS blieb daher im Dunkeln.

Überraschenderweise zeigte die Untersuchung, dass das Protein p53, dessen Tumor-hemmende Funktion gut dokumentiert ist, möglicherweise den neuronalen Phänotyp in NBS Patienten verantwortet. NBS1 ist ein Aktivator von p53 und ein Einfluss von p53 auf die frühe neuronale Entwicklung wurde bereits postuliert. Die Wissenschaftler zeigten nun, dass der mutationsbedingte Verlust der NBS1 Funktion in NBS-Patienten die Aktivität von p53 beeinträchtigt, was einerseits die Tumorentstehung begünstigt, aber auch die neuronale Entwicklung beeinträchtigt.

Prof. Goldberg, Wissenschaftler an der Abteilung für Genetic an der Hebrew University of Jerusalem und Ko-Autor der Studie, kommentiert: „Induzierte pluripotente Stammzellen aus NBS-Patienten bilden ein wirksames Werkzeug, um verschiedene Aspekte der Krankheit, wie den neuronalen Phänotyp, zu studieren. Wir können diese Zellen in neurale Zellen umwandeln, um Aspekte der Krankheitsentwicklung zu beleuchten, die uns zuvor unzugänglich waren. Wir können hineinzoomen, fehlregulierte molekulare Signalwege in aus Patienten generierten Neuronen entdecken und verstehen, wie diese Fehlsteuerungen betroffene Kinder beeinträchtigen. Da auch weitere Gene bekannt sind, welche Einfluss auf die Stabilität des Genoms nehmen und die, wenn mutiert, neben Krebs auch neuronale Störungen verursachen, kann mittels unserer Plattform auch der globalere molekulare Zusammenhang zwischen genomischer Stabilität und Neuronalentwicklung näher beleuchtet werden“.

Zwei Vorteile Patienten-generierter iPS Zellen sind erwähnenswert:

Ihre Fähigkeit in beliebige Zelltypen zu differenzieren sowie ihr unbegrenztes Teilungspotential. Diese ermöglichen es, an diesen Zellen spezifische Substanzen zu testen, welche fehlregulierte biochemische Signalwege korrigieren können - im Falle NBS an neuronalen Zellen, aber prinzipiell auch an anderen Zelltypen, abhängig vom zu testenden Gewebetyp.

Die gewonnenen iPS Zellen und der in dieser Studie entdeckte Mechanismus, der dem neuralen Phänotyp des NBS Syndroms zugrunde liegt, werden zur Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten für von NBS betroffene Kinder beitragen. Darüber hinaus wird unser Verständnis von Krankheiten, welche mit DNA-Brüchen assoziiert werden und zu neuronalen Fehlentwicklungen führen, weiter vertieft werden.

Wie Prof. Adjaye, Direktor des Instituts für Stammzellforschung und Regenerative Medizin des Universitätsklinikums Düsseldorf, weiter erläutert, stellen die bereits etablierten, aber auch zusätzliche neue iPS-Zelllinien, wertvolle in-vitro Modelle dar, um jene molekularen Mechanismen zu verstehen, welche eine beeinträchtigte Neuroentwicklung und Mikrozephalie verknüpfen. Hierzu werden aus NBS-iPS-Zellen Organoide (organähnliche Mikrostrukturen) des Gehirns ausgebildet und mit solchen verglichen, welche aus iPS-Zellen gesunder Menschen differenziert wurden.

Diese Arbeiten wurden von der Israel Science Foundation gefördert (Bewilligung 684/13 für M.G.), sowie von der Israel Science Foundation (296/12), der Israel Science Foundation-Morasha Foundation (1252/12), dem Rosetrees Trust, und der Azrieli Foundation für N.B. Prof. James Adjaye wird von der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf unterstützt.