

# BEST OF 2012 / 2013 NGFN-PLUS & NGFN-TRANSFER

Mai 2013

**NEUES**  
aus dem  
**NGFN**

## WENN SICH GENE SPONTAN VERÄNDERN

**Hintergrund geistiger Behinderung sind zumeist neu entstandene Mutationen**

Die genetischen Ursachen geistiger Behinderung von Geburt an sind bislang bei Patienten, die keine auffälligen körperlichen Merkmale zeigten, nicht ausreichend untersucht worden. Erstmals konnte nun unter der Leitung von Wissenschaftlern des NGFN gezeigt werden, dass diese Form der Behinderung häufig nicht von den Eltern vererbt, sondern durch Neumutationen ausgelöst wird. In diesem Fall bedeutet das für die Eltern, dass bei weiteren Schwangerschaften nur ein geringfügig erhöhtes Wiederholungsrisiko besteht. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in dem angesehenen Fachjournal „The Lancet“ veröffentlicht.

› Fortsetzung auf Seite 2



## INHALTSÜBERSICHT

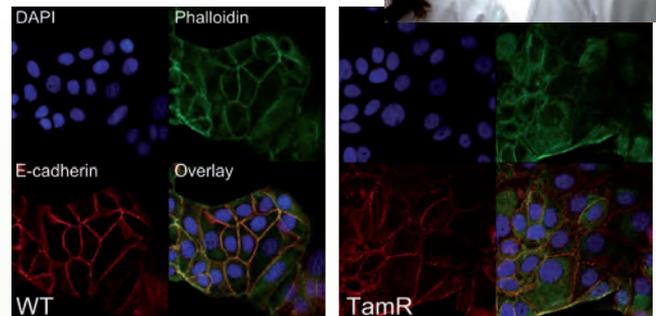
<b>WENN SICH GENE SPONTAN VERÄNDERN</b> Hintergrund geistiger Behinderung sind zumeist neu entstandene Mutationen	› Seite 2	<b>WECHSELSPIEL VON GENOM UND UMWELT</b> Wie Darmflora und Nahrung Entzündungen beeinflussen	› Seite 4
<b>GEWICHTIGE GENE</b> Neue Erbanlagen für die Fetteinlagerung entdeckt	› Seite 2	<b>DER (ÜBER)-GLÜCKSAKTOR</b> Für Manie verantwortliches Gen bei Patienten analysiert	› Seite 4
<b>KLEIN ABER WIRKUNGSVOLL</b> RNA-Schnipsel beeinflussen die Resistenz gegen Medikamente und die Malignität von Tumorzellen	› Seite 3	<b>INTERVIEW</b> Fünf Fragen an Prof. Dr. Wolfgang Wurst	› Seite 5
<b>VERBESSERTE RISIKOABSCHÄTZUNG</b> Potenzielle Marker für die Prognose der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) entdeckt	› Seite 3	<b>PREISVERLEIHUNG</b> Hohe Auszeichnungen für Prof. Dr. Matthias Mann	› Seite 5
		<b>VERANSTALTUNGEN</b>	› Seite 6
		<b>IMPRESSUM</b>	› Seite 6

## KLEIN ABER WIRKUNGSVOLL

### RNA-Schnipsel beeinflussen die Resistenz gegen Medikamente und die Malignität von Tumorzellen

Die größten Hindernisse bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen sind die Ausbildung von Metastasen und die Resistenzen gegen Medikamente. Die NGFN-Wissenschaftler Aoife Ward, Dr. Özgür Sahin und PD Dr. Stefan Wiemann vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg haben mehrere Analysen des gesamten menschlichen micro-RNA-Spektrums durchgeführt. Dabei entdeckten sie auch die tumorsuppressive Funktion einer kurzen, regulatorischen micro-RNA (miRNA) namens miR-375: sie wirkt der Metastasierung sowie der Resistenzbildung entgegen.

In einem Zellkultur-Modell, das im Verlauf des Projektes etabliert wurde, zeigte das Forscherteam, dass miR-375 bei erhöhter Konzentration die ursprünglich gegen das Krebs-Medikament Tamoxifen resistenten Brustkrebszellen dazu brachte, ihre typischen Krebs-Eigenschaften, wie die Befähigung zum invasiven Wachstum, zu verlieren und die Krebszellen in den Zelltod zu treiben. Weitere Untersuchungen ergaben, dass miR-375 in der Lage ist, das krebsfördernde Gen Metadherin (MTDH) zu unterdrücken. Die Forscher beobachteten, dass in Patientinnen erhöhte Mengen von Metadherin mit reduzierten Mengen von miR-375 einhergehen und dass diese Patientinnen dann häufig nach verkürzter krankheitsfreier Zeit an einer Wiedererkrankung leiden. Ziel der Forscher ist nun, neue Ansätze zu entwickeln, um miRNAs in zukünftige Krebstherapien mit einzubeziehen.



**Tamoxifen-resistente Zellen entwickeln invasive Eigenschaften**  
Aufnahmen von Immunfluoreszenz-gefärbten MCF-7-Brustkrebszellen zeigen bei einer Tamoxifen-Resistenz (TamR; rechts) reduzierte Expressionslevel von dem Verbindungsprotein E-cadherin (rot) und eine desorganisierte Aktin-Zytoskelettstruktur (Phalloidin; grün) im Vergleich zu den wildtypischen Zellen (WT; links).

Originalpublikation:

Ward et al. (2013). Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMT-like properties in breast cancer. *Oncogene*.

doi: 10.1038/onc.2012.128.

## VERBESSERTE RISIKOABSCHÄTZUNG

### Potenzielle Marker für die Prognose der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) entdeckt

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste bösartige Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Heutzutage können bereits etwa 80% der Patienten dauerhaft geheilt werden, bei etwa 20% jedoch tritt die Krankheit erneut auf. Die Heilungschancen sind bei einer Wiedererkrankung (Rezidiv) weitaus geringer. Viele Patienten entwickeln nach der Rezidiv-Behandlung ein weiteres Rezidiv oder sprechen gar nicht auf die Therapie an. In den letzten Jahren haben sich insbesondere genetische Veränderungen in den Leukämiezellen als sehr stabile Marker für die Prognose erwiesen. Für Patienten mit Leukämierrezidiv war bisher allerdings nur unzureichend bekannt, welche Veränderungen zum Zeitpunkt des Rückfalls vorliegen. In einer Studie hat das Team um die NGFN-Wissenschaftlerin Dr. Renate Kirschner-Schwabe von der Charité Berlin bei 204 Patienten mit dem seltenen Leukämierrezidiv die Häufigkeit von 13 genetischen Veränderungen untersucht, die bei der ALL besonders oft vorkommen. Die statistischen Analysen zeigen, dass vor allem der Verlust des Gens IKZF1 und Veränderungen im Gen TP53 eine besondere Relevanz für das Behandlungsergebnis haben. Diese genetischen Veränderungen bedeuten für die Betroffenen eine geringe Chance, länger als fünf weitere Jahre zu leben und ein hohes Risiko, an einem weiteren Rezidiv zu erkranken oder schlecht auf die Therapie anzusprechen. Damit sind diese Gene potentiell als prognostische Marker geeignet, die zur Risikoabschätzung und Therapiesteuerung von Patienten mit ALL-Rezidiv herangezogen werden können. So könnten beispielsweise Patienten mit einem nur mittleren Risiko dank solcher diagnostischer Standards von einer dem Rückfallrisiko besser angepassten Therapie profitieren, indem sie zum Beispiel, wie Hochrisiko-Patienten, eine Stammzelltransplantation erhalten. Die Gene werden nun im Rahmen einer internationalen Studie auf ihre Eignung als neue Risikomarker weiter untersucht.

Originalpublikation:

Krentz et al. (2013). Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*.

doi: 10.1038/leu.2012.155.

## VERANSTALTUNGEN

- 01. Juni 2013** Bonn  
Concluding Symposium NGFN – MoodS:  
Molecular Causes of Mood Disorders and Schizophrenia
- 02. - 05. Juni 2013** Monte Verità - Ascona, Schweiz  
5th International Conference on Tumor Microenvironment  
and Angiogenesis  
<http://www.unifr.ch/med/mva2013>
- 04. Juni 2013** München  
Biovaria 2013  
<http://www.biovaria.org/>
- 06. - 07. Juni 2013** Hamburg  
Translational Medicine Summit  
<http://selectbiosciences.com/conferences/>
- 06. - 07. Juni 2013** Heidelberg  
Heidelberg Forum for Young Life Scientists 2013  
<http://www.life-science-forum-hd.de/>
- 07. - 10. Juni 2013** Heidelberg  
EMBO | EMBL Symposium: Cardiac Biology: From Development  
to Regenerative Medicine  
<http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2013/EES13-02/>

- 08. - 11. Juni 2013** Paris, Frankreich  
ESHG - The European Human Genetics Conference 2013  
<https://www.eshg.org/336.0.html>
- 12. - 14. Juni 2013** Heidelberg  
International Conference on Systems Biology of Human  
Disease 2013  
[www.sbhd2013.org](http://www.sbhd2013.org)
- 13. - 15. Juni 2013** Berlin  
6th Berlin Summer Meeting 2013: From Chromatin to RNA and Back  
<https://www.berlinsummermeeting.org/2013/default.asp>
- 17. - 21. Juni 2013** Stockholm, Sweden  
Keystone Symposium: Human Genomics and Personalized Medicine  
<http://www.keystonesymposia.org/>
- 11. - 13. August 2013** Nashville, TN, USA  
International Conference on Intelligent Biology and Medicine 2013  
<http://bioinfo.mc.vanderbilt.edu/icibm2013/index.html>
- 29.08 - 04.09.2013** Kopenhagen, Dänemark  
14th International Conference on Systems Biology (ICSB)  
<http://www.icsb2013.dk/>

## DAS NFGN

Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) ist ein groß angelegtes biomedizinisches Forschungsprogramm, das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Die weltweit einzigartige intensive Vernetzung verschiedener Forschungsbereiche an mehr als 60 Standorten bundesweit ermöglicht die Erforschung der genetischen Ursachen gesellschaftlich wichtiger Krankheiten wie etwa Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Ziel, die Forschungserfolge rasch den Patienten zugutekommen zu lassen. Der Erfolg des NGFN spiegelt sich in den knapp 4.500 Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und über 100 Patenten der Förderjahre 2001 bis 2011, sowie einer Vielzahl internationaler Kooperationen wider.

## IMPRESSUM

### Redaktion und Herausgeber

NGFN Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg  
[www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

### Gestaltung und technische Realisation

DER PUNKT GmbH, Werbeagentur für Design & Lösung  
[www.derpunkt.de](http://www.derpunkt.de)

### Bildquellen

Die Bildrechte der Abbildungen liegen bei den Wissenschaftlern des NGFN bzw. bei der Agentur Fotolia.

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim NGFN.