

Was macht Menschen individuell? Nichtkodierendes Erbgut zeigt größere Unterschiede als „klassische“ Gene.

Jeder Mensch besitzt ein individuelles Erbgut. Für die „klassischen“, proteinproduzierenden Gene ist das seit langem bekannt – über die nicht-kodierenden Bereiche wusste man dagegen wenig. Dabei sind sie entscheidend für eine gesunde Entwicklung und die Ausprägung von Krankheiten. Jetzt ist klar: Sie zeigen viel größere individuelle Unterschiede als die Protein-kodierenden Abschnitte - das konnten Wissenschaftler am CeMM (Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften) erstmals in einer Studie, die in der Zeitschrift „*Genome Biology*“ erschienen ist, belegen.

(Wien, 26.01.2015) Das Menschliche Genom enthält weit mehr als nur die Bauanleitung für Proteine: Über weite Strecken besteht die DNA aus scheinbar sinnlosen, oft repetitiven Sequenzen, die keine offensichtliche Information enthält. Diese Bereiche wurden daher - als Gegensatz zu den Protein-kodierenden Genen, in denen die Struktur der Eiweißmoleküle mit dem genetischen Code niedergeschrieben sind - lange als „Junk-DNA“ bezeichnet und vernachlässigt.

Nicht kodierende RNAs spielen entscheidende Rolle für Gesundheit

Das hat sich mit der technischen Revolution der Sequenziermethoden der letzten zwei Jahrzehnte drastisch geändert: Inzwischen ist es nicht nur möglich, in kürzester Zeit jeden Buchstaben eines menschlichen Genoms auszulesen, sondern auch die Abschnitte zu bestimmen, die aktiv sind und daher als RNA, der chemischen Schwester der DNA, kopiert werden. Was viele Forscher überraschte: Aus fast allen Teilen des Genoms werden RNAs kopiert – auch wenn sie keinerlei Information für die Proteinproduktion enthalten.

Heute weiß man, dass solche nichtkodierenden RNA-Moleküle eine entscheidende Rolle in der Regulation von Genen spielen. Sie sind für die Entwicklung unterschiedlicher Zelltypen unerlässlich und gehören auch bei der Entstehung vieler Krankheiten zu den Akteuren. Doch zwischen zwei gesunden Menschen unterscheiden sich die Mengen an nicht-kodierender RNA viel stärker, als die ihrer proteinproduzierenden Varianten - das haben Aleksandra Kornienko, PhD Studentin und Denise Barlow, Forschungsgruppenleiterin am CeMM in Kooperation mit der Medizinischen Universität Wien nun in ihrer Studie festgestellt.

Individuelle Unterschiede viel größer als vermutet

In ihren Experimenten untersuchte Kornienko weiße Blutkörperchen von zehn gesunden Probanden. Aus den Blutzellen entnahm sie die komplette RNA und analysierte sie mit modernsten DNA-Sequenziermethoden – ein Spezialgebiet am CeMM, das mit neuester Technologie und einer engen Zusammenarbeit unter den Wissenschaftlern die besten Voraussetzungen für moderne Forschung bietet. Die Ergebnisse ihrer Analysen waren überraschend: „Es hat sich herausgestellt, dass bei manchen Menschen einige nicht-kodierende RNAs vollständig fehlen oder sie eine zehnfach geringere Menge davon produzieren“, beschreibt Aleksandra Kornienko, die Erstautorin der Studie, die Resultate.

Die Mengen an langen, nicht-kodierende RNA Moleküle variieren viel stärker zwischen den Probanden als ihre RNAs mit Proteinbauplänen – sie tragen also auch stärker zu ihrer biologischen Individualität bei. Eine wichtige Erkenntnis, da sich solche Unterschiede entscheidend auf die Veranlagung für bestimmte Krankheiten auswirken können. Lange, nichtkodierende RNAs werden gerade in der personalisierten Medizin häufig als Angriffspunkte für Medikamente oder als Biomarker verwendet – die gemessenen Unterschiede können sich daher stark auf eine solche Behandlung auswirken.

Darüber hinaus ist die Studie ein wichtiger Beitrag für die Grundlagenforschung: Noch sind längst nicht alle Genorte der nicht-kodierenden RNAs bekannt, Barlow und Kornienko konnten allein in dieser Forschungsarbeit 736 neue beschreiben. Ihre Ergebnisse ergänzen die bestehenden Datenbanken, sie zeigen jedoch auch, dass es noch hunderter weiterer Probanden bedarf, um alle nicht-kodierenden RNAs aufzuspüren.

Die Studie Aleksandra E. Kornienko, Christoph P. Dotter, Philipp M. Guenzl, Heinz Gisslinger, Bettina Gisslinger, Ciara Cleary, Robert Kralovics, Florian M. Pauler and Denise P. Barlow. Long non-coding RNAs display higher natural expression variation than protein-coding genes in healthy humans“ *Genome Biology* 2016, **17**:14, DOI: 10.1186/s13059-016-0873-8.

Die Studie wurde von dem Wissenschaftsfonds (FWF) und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) gefördert.

Denise Barlow studierte Zoologie mit Physiologie und Biochemie an der Reading University und erhielt ihren PhD an der Warwick University. Ihren PostDoc absolvierte sie bei Brigid Hogan an den ICRF Mill Hill Laboratories in London Hans Lehrach am EMBL in Heidelberg. Am neu eröffneten Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien leitete sie von 1988 bis 1995 ihre erste eigene Arbeitsgruppe. Nach mehrjährigen Forschungsaufenthalten in Amsterdam und Salzburg übernahm sie 2003 die Leitung ihrer Forschungsgruppe für epigenetische Mechanismen in Entwicklung und Krankheit am

CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, wo sie bis zu Ihrem Ruhestand 2015 tätig war. Ihr gelangen entscheidende Entdeckungen im Feld der „imprinted genes“, unter anderem der Identifikation und Charakterisierung des ersten Gens (*Igf2*), das durch Imprinting reguliert wird, sowie seiner zugehörigen langen, nicht-kodierenden RNA. Sie erhielt zahlreiche Auszeichnungen und Ehrungen, darunter den Erwin Schrödinger Preis.

Aleksandra Kornienko studierte Biophysik an der staatlichen Universität Moskau und erhielt 2009 ihr Diplom in Medizinischer Physik. Sie vertiefte ihre Kenntnisse in Molekularbiologie und Genetik am Institut für Molekulare Biologie in Moskau, bevor sie 2010 mit ihrem PhD-Studium bei Denise Barlow am CeMM begann, wo sie seither an menschlichen langen, nicht-kodierenden RNAs arbeitet.

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. „Aus der Klinik für die Klinik“ – orientiert sich das CeMM an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses in Wien.

www.cemm.oeaw.ac.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Wolfgang Däuble

Media Relations Manager

Phone +43-1/40160-70057

wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at