

Prof. Marcella Zollino

1. Seit wann sind Sie Mitglied im wissenschaftlichen Ausschuss von Ring 14 und warum haben Sie sich ihm angeschlossen?

Ich bin seit der Gründung von Ring 14 im Jahr 2002 Mitglied im wissenschaftlichen Ausschuss.

2. Worauf haben Sie sich spezialisiert und welche wissenschaftliche Tätigkeit üben Sie aus?

Ich bin auf das Gebiet medizinische Genetik spezialisiert, in dem der psychomotorischen Behinderung unter besonderer Berücksichtigung der durch Chromosomenmutationen verursachten Symptome besondere Aufmerksamkeit zukommt. Auf diesem Gebiet habe ich klinische Fähigkeiten sowie Fähigkeiten in der Laborarbeit erworben, die mit der Anwendung und Auswertung von Verfahren der molekularen Zytogenetik wie dem FISH-Verfahren⁵ und der CGH-Array-Methode⁶ in Zusammenhang stehen.

⁵ A.d.Ü. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

⁶ A. d. Ü. vergleichende Genomhybridisierung

3. Die mit dem 14. Chromosom in Zusammenhang stehenden Syndrome haben eine genetische Ursache, so dass die ersten Studien auf diesem Gebiet auf dem Bereich der Genetik durchgeführt wurden. Was hat man seit Bestehen der Organisation getan? Wo hat man in der Erforschung angesetzt, welche Methodologien sind angewandt worden und zu welchen Ergebnissen sind Sie gelangt?

Als wir mit der Erforschung des Ringchromosom-14-Syndroms und der linearen Deletionen des 14. Chromosoms begannen, gab es nur wenige wissenschaftliche Erkenntnisse und die Kasuistik war auf wenige Personen beschränkt. Die Erforschung erfolgte über genetische Analysen und kritische klinische Bewertung durch die Kompetenz der im wissenschaftlichen Ausschuss vertretenen Spezialisten.

Es wurden folgende genetische Untersuchungen durchgeführt:

- eine auf eine bestimmte Anzahl von Zellen beschränkte konventionelle Chromosomenuntersuchung mit dem Ziel die Existenz und die Ausprägungsstärke eines Mosaiks zu bestimmen.
- der Einsatz des FISH-Verfahrens mit mehreren Sonden zur Bestimmung des Ausmaßes der Deletion beim Ringchromosom-14-Syndrom und bei linearen Deletionen. Anstelle des FISH-Verfahrens trat später das CGH-Verfahren.
- die Segregation von polymorphen Mikrosatelliten zum Erlangen eines Rückschlusses auf elterliche Herkunft der Neuordnung von Genen (sie kann auf einem väterlichen oder mütterlichen Chromosom entstanden sein) und daher auf den eventuellen Einfluss eines Ungleichgewichtes der genomischen Prägung, da das 14. Chromosom Gene enthält, die von der genomischen Prägung betroffen sind (d.h. die Anteile der Genexpression auf dem väterlichen und mütterlichen Chromosom sind verschieden)

Die bisher erzielten Ergebnisse, die auch schon in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht wurden (American Journal of Medical Genetics), können wie folgt zusammengefasst werden:

- die typischen Symptome des Ringchromosom-14-Syndroms sind psychomotorische Behinderung, oft behandlungsresistente Epilepsie, charakteristische Gesichtsformung bei Fällen, in denen der Ring genetisches Material in seinem Umfeld verloren hat und Netzhautanomalien
- alle Kinder mit dem Ringchromosom-14-Syndrom sind von einem Mosaik in den Blutzellen mit einer Linie betroffen, die von vollständiger Monosomie des 14. Chromosoms gekennzeichnet ist
- Die psychomotorische Behinderung und die Epilepsie treten unabhängig von einem Verlust von Chromosomenmaterial im Umfeld des Ringes auf. Bei einem großen Teil der Fälle tritt eine vollständige Ringbildung auf, so dass kein genetisches Material verlorengegangen ist, die Epilepsie aber dennoch auftritt
- der die Epilepsie (als die Entwicklung der psychomotorischen Behinderung bestimmendes Hauptsymptom) verursachende pathogenetische Mechanismus ist nicht der Genverlust, sondern die Dysfunktion in der Transkription der Gene, die durch die Ringbildung des Chromosoms ausgelöst wird, wobei die Gene auf dem Ring beibehalten werden
- durch die Untersuchung der Wechselbeziehungen zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp bei linearen Deletionen des 14. Chromosoms konnten wir die Epilepsie und die Netzhautanomalien im proximalen Bereich des Chromosoms lokalisieren; wir haben das Gen FOXP1 als hauptsächlichsten Verursacher der Epilepsie am stärksten unter Verdacht

4. Wie geht die genetische Forschung voran? Gibt es neue Studien und Methodologien?

Das neue Forschungsprojekt, das bereits am Institut für Medizinische Genetik an der katholischen Universität Rom begonnen wurde, gliedert sich in folgende Punkte:

- Chromosomen- und Array-CGH-Untersuchung der Hautfibroblasten bei einer Gruppe von Kindern mit dem Ringchromosom-14-Syndrom
- Genexpressionsanalyse des Gens FOXP1 auf Basis der Boten-RNA auf Lymphoblasten und auf

Hautfibroblasten

- Mengenbestimmung des Proteins FOXG1 auf diesen Zellen
- Genexpressionsanalyse aller Gene auf Basis der Boten-RNA unter besonderer Berücksichtigung der auf dem 14. Chromosom angesiedelten Gene

Diese neuen Untersuchungen dienen dazu festzustellen, welche Stoffwechselwege durch die Dysfunktion in der Archivierung von im Zentralnervensystem exprimierten Genen verändert werden können und sollen zeigen, ob einige dieser Stoffwechselwege medikamentös behandelbar sind.

5. Wie wichtig ist die Finanzierung von Forschungsprojekten für seltene Krankheiten und welche Herausforderungen erwarten Ring 14 zukünftig?

Die Finanzierung der Forschung ist unverzichtbar. Die Finanzierung der bisherigen Projekte war ebenfalls unverzichtbar und sie hat es uns ermöglicht aktuelle Ergebnisse zu erhalten, die vom wissenschaftlichen Standpunkt her innovativ sind und die es uns ebenfalls ermöglicht hat das gerade laufende Forschungsprojekt zu planen.