

Erste komplette Genaktivitätskarte der Bauchspeicheldrüse aus einzelnen Zellen gewonnen

Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist das entscheidende Organ in der Entstehung von Diabetes - sie überwacht und reguliert den Blutzuckerspiegel mit einer Reihe hochspezialisierter Zellen. Die ließen sich bisher jedoch nur anhand weniger molekularer Marker unterscheiden. Hier konnten Forscher des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften einen entscheidenden Durchbruch erzielen: Mit modernsten Sequenziermethoden gelang es ihnen erstmals, die kompletten Genaktivitäten - das sogenannte Transkriptom - einzelner Pankreaszellen zu untersuchen.

(Wien, 21.12.2015) Sie machen hungrig oder satt, senken den Blutzuckerspiegel oder sorgen dafür, dass er nach oben geschraubt wird: Die Zellen der Bauchspeicheldrüse spielen für das Essverhalten, die Verdauung und den Stoffwechsel eine entscheidende Rolle. In dem Organ bilden sie kleine Gruppen, die sogenannten Langerhans-Inseln, in denen verschiedene Spezialisten Teamarbeit leisten: Beta-Zellen produzieren Insulin, Alpha-Zellen den Gegenspieler Glucagon, andere schütten Hungerhormone oder Sattmacher aus.

Die Erforschung dieser Langerhans-Inseln war bisher schwierig: Man kennt nur wenige Proteine, mit denen man die hochspezialisierten Zellarten voneinander unterscheiden kann - ihre Vielfalt lässt sich damit kaum erfassen. Hinzu kommen technische Hürden: Welche Gene bei der Entstehung von Diabetes aktiviert oder abgeschaltet werden, konnte man nur aus einer groben Mischung zehntausender Zellen auslesen - ein großes Manko bei so unterschiedlich arbeitenden Zelltypen.

Das konnten die beiden CeMM-Forscher Stefan Kubicek und Christoph Bock nun ändern: Ihnen gelang es erstmals, die Gesamtheit der aktiven Gene, das sogenannte Transkriptom, in 64 einzelnen Pankreaszellen zu bestimmen und daraus im Computer ihre charakteristische Genaktivität zu rekonstruieren. Eine enorm schwierige Unterfangen, denn dazu müssen alle RNA-Moleküle, also die Kopien der aktiven Gene, gewonnen und ihre Buchstabenreihenfolge ausgelesen werden. Deren Menge ist in einer einzelnen Zelle jedoch verschwindend gering und ihre chemische Struktur zudem extrem zerbrechlich.

Mit modernsten, hochempfindlichen Sequenziermethoden und speziellen Aufbereitungstechniken gelang es den Arbeitsgruppen von Kubicek und Bock dennoch, ein vollständiges Aktivitätsprofil der einzelnen Zellen aus den Langerhans-Inseln zu erstellen. Die gewonnenen Daten liefern tiefen Einblick in die Aufgabenverteilung innerhalb der Langerhans-Inseln und etablieren ein wichtiges Werkzeug für die Aufklärung der Ursachen und Entstehung von Diabetes. Sie tragen zur Entwicklung einer personalisierten, präzisen Medizin bei - der Kernmission des CeMM.

Den praktischen Nutzen ihrer Daten konnten die Wissenschaftler bereits unter Beweis stellen: Sie entdeckten weitere molekulare Marker, mit denen sich die einzelnen Zelltypen besser voneinander unterscheiden lassen und fanden verschiedene Faktoren, die für die Zellentwicklung in der Bauchspeicheldrüse verantwortlich sind. Darüber hinaus stießen sie auf entscheidende Unterschiede zwischen menschlichen Langerhans-Inseln und denen der Maus, was wiederum die Bedeutung von molekularbiologischer Forschung an menschlichen Zellen hervorhebt.

Bilder im Anhang (©CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Science, Abdruck honorarfrei):

- 3G_rightLR: Menschliche pankreatische Inseln, gefärbt für Insulin (=Betazellmarker, rot) und neues Markerprotein GC (grün)
- SingleIsletCells2LR & SingleIsletCells4: Aus menschlichen pankreatischen Inseln generierte Einzelzellen, gefärbt für Insulin (=Betazellmarker, rot) und Glucagon (=Alphazellmarker, grün)

Die Studie „Single-cell transcriptomes reveal characteristic features of human pancreatic islet cell types“ (**DOI:** 10.15252/embr.201540946) ist am 21.12.2015 in der online-Zeitschrift *EMBO reports* erschienen, eine Prüfkopie befindet sich im Anhang. Die Studie ist auch unter folgendem Link verfügbar: <http://embor.emboPress.org/cgi/doi/10.15252/embr.201540946>.

Autoren: Jin Li, Johanna Klughammer, Matthias Farlik, Thomas Penz, Andreas Spittler, Charlotte Barbieux, Ekaterine Berishvili, Christoph Bock & Stefan Kubicek

Stefan Kubicek studierte organische Chemie in Wien und Zürich und promovierte in der Gruppe von Thomas Jenuwein am Forschungsinstitut für molekulare Pathologie (IMP) in Wien. Darauf folgte seine Arbeit als Postdoc bei Stuart Schreiber am Broad Institute von Harvard und MIT im US-amerikanischen Cambridge. 2010 begann er als Gruppenleiter am CeMM zu arbeiten. Er ist Leiter der Abteilung für Chemisches Screening am CeMM, der Österreichischen Plattform für Chemische Biologie (PLACEBO) und des Christian Doppler Labors für Chemische Epigenetik und Antiinfektiva.

Christoph Bock promovierte am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken. Als Postdoc arbeitete er am Broad Institute und der Harvard-Universität im humanen Epigenom-Projekt. Seit 2012 leitet er seine eigene Forschungsgruppe am CeMM. Er erforscht die Rolle der Epigenetik bei der Entstehung von Krankheiten, koordiniert die Next Generation Sequencing-Aktivitäten des CeMM und der medizinischen Universität Wien und leitet das Personal Genome Project „Genom Austria“.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin** der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher 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.

Folgende Organisationen haben die Studie gefördert:

- Juvenile Diabetes Research Foundation
- Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft
- Nationalstiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung
- Europäische Kommission
- Österreichische Akademie der Wissenschaften

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

Wolfgang Däuble

Media Relations Manager

Phone +43-1/40160-70 057

wdaeuble@cemm.oew.ac.at