Wie seltene Genvarianten den Stoffwechsel beeinflussen

Forscher*innen der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg und der Universitätsmedizin Greifswald haben in einer neuen Studie herausgefunden, wie seltene genetische Varianten den menschlichen Stoffwechsel stark beeinflussen und zu Stoffwechselerkrankungen beitragen können. Die Studie, veröffentlicht im Fachjournal Nature Genetics am 2. Januar 2025, verbindet Genomanalysen mit umfassenden Messungen von Stoffwechselprodukten im Blutplasma und Urin. Die Forscher*innen identifizierten dabei 192 signifikante Verbindungen zwischen einzelnen Genen und Stoffwechselprodukten, von denen viele bisher unbekannt waren. Diese Ergebnisse wurden dann in umfassende digitale Modelle des menschlichen Stoffwechsels integriert und erlauben so wichtige Rückschlüsse auf die mögliche Entstehung von Krankheiten.

Unsere Studie liefert neue Erkenntnisse darüber, welche Gene eine Rolle in bestimmten Stoffwechselwegen spielen und wie genetische Variationen zu gesundheitlichen Problemen führen können. Mit diesem Verständnis können wir Stoffwechselerkrankungen besser verstehen und neue Behandlungsmöglichkeiten erforschen“, sagt Prof. Dr. Anna Köttgen, Co-Leiterin der Studie und Direktorin des Instituts für Genetische Epidemiologie am Universitätsklinikum Freiburg. Köttgen ist auch Mitglied des Exzellenzclusters CIBSS - Centre for Integrative Biological Signalling Studies der Universität Freiburg ist. Die Studie entstand unter anderem im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Sonderforschungsbereiche 1453 „NephGen“ und SFB 1597 „Small Data“ der Universität Freiburg.

Seltene Genvarianten im virtuellen Ganzkörpermodell analysiert

Im Rahmen der Studie wurde Gewebe von mehr als 4.700 Teilnehmer*innen der deutschen GCKD-Studie (German Chronic Kidney Disease) genetisch untersucht. Im Gegensatz zu bisherigen Studien, die sich auf häufig vorkommende Genvarianten konzentrieren, wurde nun der Einfluss seltener genetischer Varianten auf insgesamt 2.690 verschiedene Stoffwechselprodukte (Metaboliten) in Blutplasma und Urin analysiert. Die Forscher*innen identifizierten dabei 192 Verbindungen zwischen Genen und Metaboliten. „Die Möglichkeit mit computergestützten, digitalen Nachbildungen des menschlichen Körpers wichtige Stoffwechselprozesse abbilden zu können, erlaubt uns die Auswirkungen von genetischen Varianten auf den menschlichen Stoffwechsel besser verstehen zu können“, sagt Co-Studienleiter Prof. Dr. Johannes Hertel, W1 Tenure Track Professor für Systemmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald.

Kleine Veränderungen mit schwerwiegenden Folgen

Eines der neu entdeckten Gene spielt eine wichtige Rolle im Sulfatstoffwechsel. Ist dieser aufgrund einer Mutation des Gens gestört, kann dies mit einem erhöhten Risiko für muskuloskelettale Erkrankungen, zum Beispiel Wachstumsstörungen und einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche, einhergehen. „Wir konnten außerdem die Zusammenhänge zwischen bereits bekannten Verbindungen von Genen und Stoffwechselprozessen validieren und ergänzen“, sagt die Erstautorin der Studie Nora Scherer vom Institut für Genetische Epidemiologie des Universitätsklinikums Freiburg. So gewann das Forschungsteam beispielsweise neue Erkenntnisse zur Rolle eines Gens, das bereits mit der Stoffwechselstörung Hartnup-Syndrom, die die Aufnahme und Nutzung bestimmter Aminosäuren hemmt, in Verbindung gebracht wurde. „Diese Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten zur Erforschung von diagnostischen Markern für eine Vielzahl von Stoffwechselstörungen“, sagt Köttgen.

Publikation:
Coupling metabolomics and exome sequencing reveals graded effects of rare damaging 1 heterozygous variants on gene function and human traits
DOI: 10.1038/s41588-024-01965-7, Link zur Studie: https://www.nature.com/articles/s41588-024-01965-7

02.01.2025
Quelle: Universitätsklinikum Freiburg

Weitere Informationen

Für Presseanfragen:
Unternehmenskommunikation
Breisacher Straße 153
79110 Freiburg
Telefon: 0761 270-84830
E-Mail: kommunikation(at)uniklinik-freiburg.de

- Universitätsklinikum Freiburg