

Kapitel 30

Fehlerhafte DNA-Reparatur bei Fanconi-Anämie

Ilja Demuth und Martin Digweed

Institut für Humangenetik, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Man geht heute davon aus, dass die Erbanlage des Menschen aus etwa 40.000 Genen besteht. Träger der Erbanlage ist die DNA (engl. Bezeichnung für DNS). Bis auf die roten Blutkörperchen ist die komplette DNA in jeder Zelle des Körpers enthalten. Nahezu jedes dieser Gene enthält den Bauplan für ein einzelnes Protein (Eiweiß). Diese Proteine haben die verschiedensten Funktionen. Sie sind zum Beispiel am Aufbau von Muskelzellen genauso wie an der Bildung von Haut oder Haaren beteiligt – kurz, sie bilden den Großteil des menschlichen Körpers (vgl. Kapitel 9 „Zellen, Chromosomen und Gene“).

Ein nicht unerheblicher Teil der Proteine steuert biochemische Reaktionen im Körper. In Form von Enzymen zerlegen sie z. B. die mit der Nahrung zugeführten Nährstoffe („Verdauung“) und machen sie damit für den Körper verfügbar.

Die DNA aller Zellen ist permanent Schädigungen ausgesetzt. Diese Schädigungen können z. B. durch reaktive Produkte, die während des normalen Stoffwechsels (endogen) entstehen, oder durch Umweltfaktoren wie UV-Strahlung, Röntgenstrahlung oder verschiedene Chemikalien verursacht werden (exogen). Eine Gruppe von Proteinen/Enzymen sorgt dafür, dass solche Schäden an der DNA – also in den Protein-Bauanleitungen selbst – repariert werden.

Untersucht man Zellen, die von FA-Patienten entnommen wurden (z. B. Haut- oder Blutzellen) unter dem Mikroskop, so findet man charakteristische Veränderungen der Chromosomen: An einigen Chromosomen sind Stücke „abgebrochen“, andere Chro-

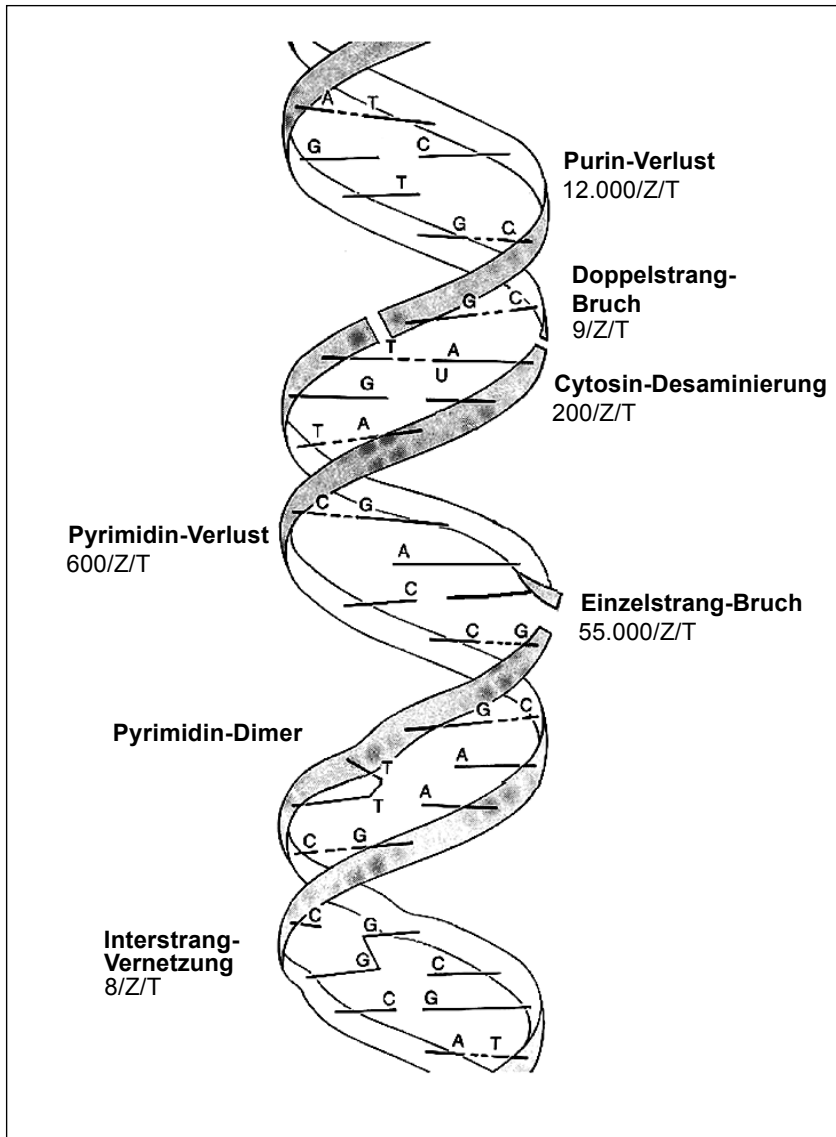
mosomen sind mit einem weiteren Chromosom „verschmolzen“. Diese Beobachtung führte Mitte der 60er Jahre erstmals zu der Vermutung, dass es sich bei der Fanconi-Anämie um einen Defekt in der Reparatur von DNA-Schäden handeln könnte.

Es dauerte weitere zehn Jahre, bis Wissenschaftler die Überempfindlichkeit von FA-Zellen gegenüber Mitomycin C entdeckten, indem sie dieses Zellgift dem Kulturmedium zusetzten. Zellen von nicht betroffenen Kontrollpersonen tolerierten deutlich höhere Mitomycin-C-Konzentrationen als die Zellen von FA-Patienten. Darüber hinaus stieg die Anzahl der oben beschriebenen Chromosomenveränderungen dramatisch an. Diese Erkenntnisse spielten fortan für eine eindeutige FA-Diagnostik eine bedeutende Rolle. Noch heute wird der klinische Verdacht „Fanconi-Anämie“ durch die Überprüfung der Mitomycin-C-Empfindlichkeit von Blut- oder Hautzellen durch Chromosomenbruch- oder Zellzyklusanalyse abgesichert.

Mitomycin C gehört zu einer Gruppe von Chemikalien, die an der DNA Schäden vom Typ der „DNA-Interstrang-Vernetzung“ (kurz „DIV“ oder auch „crosslink“) verursachen. Die DNA besteht aus zwei DNA-Einzelsträngen, die über Wasserstoff-Brückenbindungen („leichte“ Bindungen) miteinander verbunden sind. Das Mitomycin C bindet an beide DNA-Stränge kovalent, d. h. in Form einer „festen“ Bindung. Grundlegende zelluläre Vorgänge (wie das Ablesen der Gene und die Verdoppelung der DNA in Vorbereitung auf eine Zellteilung) sind durch solche „crosslinks“ beeinträchtigt, da die beiden DNA-Stränge aufgrund der MMC-vermittelten „festen“ Bindung nicht mehr getrennt werden können.

In den letzten Jahren mehrten sich die experimentellen Hinweise, die einen Defekt der FA-Zellen bei der Reparatur speziell dieser Art von Schaden nahe legen. Die Reparatur anderer DNA-Schäden (s. Abb. nächste Seite), für die in der Zelle andere Reparaturwege verantwortlich sind, verläuft dagegen weitgehend normal. Die meisten FA-Proteine liegen im Zellkern als Proteinkomplex vor, d. h. sie binden aneinander.

Als Reaktion auf DNA-Schädigung vermitteln die Proteine des Komplexes das Anheften eines Signalmoleküls (Ubiquitin) an das



Die Abbildung zeigt einen DNA-Doppelstrang mit verschiedenen DNA-Schäden. Die Häufigkeit, mit der sich solche Schäden ereignen, ist pro Zelle (Z) und pro Tag (T) angegeben. Der Reparatur-Defekt von FA-Zellen ist spezifisch für DNA-Interstrang-Vernetzungen – alle anderen DNA-Schäden werden weitgehend normal repariert.

nicht im Komplex befindliche FANCD2-Protein. Das FANCD2-Protein häuft sich daraufhin in punktförmigen Strukturen – sehr wahrscheinlich den Orten aktiver DNA-Reparatur – zusammen mit anderen Proteinen an. In diesen nach immunologischer Anfärbung unter dem Mikroskop sichtbaren Strukturen findet sich u. a. das BRCA2-Protein.

Es ist seit längerem bekannt, dass *BRCA2* eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen spielt. Die Entdeckung, dass Mutationen im *BRCA2*-Gen zum Krankheitsbild der FA führen können (Komplementationsgruppe FA-D1 - das Gen wird daher auch *FANCD1* genannt), stellt einen eindeutigen Beleg für die Beteiligung der FA-Gene an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen dar.

Für die Reparatur solcher Schäden stehen der Zelle grundsätzlich zwei Wege zur Verfügung. Die beiden durch den Bruch entstandenen Enden können entweder direkt wieder miteinander verbunden werden (nicht homologes Verknüpfen der DNA-Enden, engl. NHEJ), wobei häufig etwas DNA im Bereich der Bruchstelle verloren geht. Oder die Reparatur kann fehlerfrei erfolgen. Bei letzterem Reparaturweg (bezeichnet als homologe Rekombinations-Reparatur) wird verlorengegangene DNA im Bereich des Bruchs unter Zuhilfenahme einer intakten Kopie wieder hergestellt. (Nach vorangegangener DNA-Verdoppelung kann hierfür die Information des Schwesterchromatids genutzt werden.)

Die Rolle der FA-Gene bei dieser „genauen“ Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschung. Tatsächlich zeigen die bislang untersuchten Fanconi-Anämie-Zellen eine Beeinträchtigung dieses Reparaturweges, während die ungenaue Reparatur durch NHEJ nicht beeinträchtigt zu sein scheint.

Wie aber passt das mit dem erwähnten Defekt in der Reparatur von DNA-Interstrangvernetzungen zusammen? Die Reparatur von DNA-Schäden erfolgt in mehreren Teilschritten unter Beteiligung verschiedener Reparatur-Proteine/Enzyme. Im Verlauf der Reparatur von „crosslinks“ entstehen als Zwischenprodukt DNA-

Doppelstrangbrüche, die dann über den erwähnten „genauen“ Weg repariert werden. Ob die FA-Proteine direkt an einzelnen Reparaturschritten beteiligt sind oder eher eine indirekte Reparaturfunktion haben, z. B. durch Aktivierung anderer Reparatur-Proteine, ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen.

Weiterführende Literatur

1. XiaoZhe Wang, Alan D. D'Andrea, The interplay of Fanconi anemia proteins in the DNA damage response, *DNA Repair* 3 (2004) 1063-1069
2. Martin Digweed, Response to environmental carcinogens in DNA-repair-deficient disorders, *Toxicology* 193 (2003) 111-124
3. *medizinischegenetik edition 2* (2003), Fanconi Anämie, Hrsg. Detlev Schindler, Holger Höhn

