

DNA Microarray-Analyse zur Identifizierung neuer Kandidatengene für allergisches Asthma stimuliert durch Inhalation von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln

von Sandra Rieger

Zusammenfassung

Eine Vielfalt von Umweltallergenen kann allergisches Asthma auslösen. Derzeit stark diskutiert ist der Feinstaub. Er gilt als potentiell Allergie und Asthma fördernd. Partikel mit einer sehr geringen Größe (PM_{2,5}; PM_{0,1}), wie sie im Feinstaub enthalten sind, dringen nach Inhalation bis in die Alveolen vor und können dort entzündliche Reaktionen auslösen. Ultrafeine Partikel können zudem das Herz-Kreislauf System negativ beeinflussen. Zwillingsstudien ergaben, dass eine genetische Prädisposition die Ausprägung von Asthma fördert. Mittels Genkartierung konnten unter anderem Mitglieder der HLA-Antigenklasse, des Interleukin-Genclusters oder der β_2 -adrenerge Rezeptor als Kandidatengene für die Entstehung von allergischem Asthma gefunden werden.

Eine neue Methode zur Identifizierung von Genen, die an der Vermittlung allergischer Reaktionen im respiratorischen Trakt beteiligt sind, ist die cDNA Microarray-Analyse. Am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München-Neuherberg wurden Expressionsprofile von Mausmodellen für allergisches Asthma nach Inhalation ultrafeiner Kohlenstoffpartikel erstellt. Anhand der Analyse konnten acht potentielle Kandidatengene (*itih2*, *Atp5h*, *K11Riken*, *Snag1*, *Plod1*, *Scn1b*, *Tnni3*, unbekannt) gefunden werden, die in Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen mit zusätzlicher Ovalbumin-Provokation nach Inhalation von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln runterreguliert wurden. Alle Gene konnten mittels RT-PCR verifiziert werden. Die Untersuchung zeigt, dass die cDNA Microarray Analyse zur Identifizierung neuer Gene beitragen kann. Die gefundenen Gene werden weiterhin molekulargenetisch auf ihre Funktion im Zusammenhang mit der Entstehung von allergischem Asthma nach

Stimulation mit ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln untersucht.

Schlüsselworte: Allergisches Asthma, Feinstaub, Ultrafeine Kohlenstoffpartikel, cDNA Microarrays, Expressionsprofil

Abstract

DNA microarray analysis identified novel target genes for allergic asthma stimulated by inhalation of ultrafine carbon particles

Sandra Rieger

A variety of environmental allergens can cause allergic asthma. A strong candidate to promote allergies and asthma is fine particulate matter. Fine particulate matter (PM_{2,5}; PM_{0,1}) is deposited in alveoli where it is thought to trigger inflammation of the lung epithelia. Furthermore, PM₁₀ negatively influences the heart circulatory system. By performing twin-studies it was found that genetic predisposition is an important factor for the development of allergic asthma. One approach to search for candidate genes involved in allergic asthma is genetic mapping. This method allows genes to be located to defined chromosomal regions. By using this method, candidate genes such as HLA-antigens, Interleukins or the β_2 -adrenergic receptor could be identified.

*A different approach to identify novel target genes for allergic asthma is cDNA microarray analysis. In a study implemented at the GSF-Research Center for Environment and Health, Munich-Neuherberg mice models for allergic asthma were generated by exposure to ultrafine carbon particles after ovalbumin-sensitization and additional ovalbumin-challenge. Performing cDNA microarray analysis 8 candidate genes (*itih2*, *Atp5h*, *K11Riken*, *Snag1*, *Plod1*, *Scn1b*, *Tnni3*, unknown) were found differentially expressed in ovalbumin-*

sensitized/challenged mice. All genes could be verified by RT-PCR. The analysis shows that cDNA Microarrays can be helpful to identify new genes. Furthermore, inhalation of ultrafine carbon particle influences gene expression patterns in the lungs of ovalbumin-sensitized/challenged mice. These candidate genes will be further investigated on the molecular level for their potential involvement in the development of allergic asthma stimulated by ultrafine carbon particles.

Keywords: Allergic asthma, fine particulate matter, ultrafine carbon particles, cDNA Microarrays, expression profile

UMWELT & GESUNDHEIT 2 (2005) 46-50

Allergisches Asthma

Bei entzündlichen Atemwegserkrankungen wie dem allergischen Asthma gelangen allergene Stoffe in die Bronchien. Dort üben sie einen allergischen Reiz auf die Schleimhäute aus. Bei einem Asthmaanfall werden Abwehrzellen, die sogenannten Mastzellen, auf den allergischen Reiz hin in die Bronchien rekrutiert und setzen große Mengen Histamin frei. Die Histaminausschüttung wirkt bronchokonstriktorisch, das heißt es kommt zu krampfartigen Verengungen der Bronchien, in dessen Folge akute Atemnot entsteht. Betroffene können auf eine Vielfalt von Umweltallergenen, wie beispielsweise Pollen, Pilze, Tierhaare oder Hausstaubmilben reagieren.

Feinstaub erhöht das Risiko auf allergische Atemwegserkrankungen

Ein bisher im Zusammenhang mit Allergien und Asthma unzureichend untersuchter Umweltschadstoff ist der Feinstaub. Er steht im Verdacht allergisches Asthma zu fördern. Feinstaub entsteht

Schwerpunkt

durch Verbrennungsvorgänge, wie sie beispielsweise in der Industrie oder im Verkehr stattfinden. Unabhängig von seiner chemischen Zusammensetzung wird Feinstaub je nach Partikelgröße unterschieden in:

1. Inhalierbaren Feinstaub $PM_{10} < 10 \mu m$
2. Lungengängigen Feinstaub $PM_{2,5} < 2,5 \mu m$
3. Ultrafeine Partikel (UP) $< 0,1 \mu m$

(PM: Particulate Matter)

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass PM_{10} schon nach kurzer Inhalationszeit pro-inflammatorisch im Lungenepithel wirkte. (Gilmour et al. 2001) Ebenfalls zeigten umweltepidemiologische Studien, dass die Inhalation von Partikeln (PM_{10}) eine verstärkende Wirkung auf Atemwegssymptome bei Asthmatikern hatte. (Künzli et al. 1999) Inhalierbare Partikel lagern sich in verschiedenen Regionen der Atemwege ab. Je nach Größe können diese bis in die Alveolen vordringen. Dort können Fraktionen der abgelagerten Partikel gelöst und toxische Stoffe freigesetzt werden, die dann zu entzündlichen Prozessen führen. Gelöste Partikel werden ferner über den Blutkreislauf in andere Gewebe des Körpers, wie beispielsweise das Herz, transportiert und können dort ebenfalls Entzündungsreaktionen hervorrufen. (Takenaka et al. 2001)

Seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts ist zwar der Anteil an Schwebstaub in Deutschland um mehr als 50 % reduziert worden, das betrifft jedoch nur Grobstaubpartikel. Feinstäube sind nach wie vor in problematisch hohen Konzentrationen in der Luft enthalten. Langzeitstudien zeigen, dass verglichen mit dem zulässigen Jahresgrenzwert von $20 \mu g/m^3$ an PM_{10} , eine zusätzliche Belastung an Feinstaub von nur $10 \mu g/m^3$ im Jahresmittel die Sterblichkeitsraten für Lungenkrebs um 14 % und für Herz-Kreislauf und Atemwegserkrankungen um 9 % erhöhte. (Schulz 2003)

Genetische Prädisposition ist entscheidend für die Entstehung von Asthma

Dass eine genetische Prädisposition die Entwicklung von allergischem Asthma positiv beeinflusst, konnte anhand von Zwillings- und anderen klinischen Studien nachgewiesen werden. (Nieminen et al. 1991, Duffy et al. 1990, Gerdsen

1993) Wissenschaftler begannen schon in den 1970er Jahren verschiedene Ausprägungen von Allergien und Asthma mit genetisch definierten Merkmalen zu assoziieren. Bei diesen sogenannten Segregationsanalysen wurden Daten über Gesamt IgE von Familien mit Asthmainzidenz über mehrere Generationen gesammelt. Diese Studien führten allerdings zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Wjst et al. (1997) kamen zu der Feststellung, dass für die Entstehung von Asthma ein Hauptgen verantwortlich sein müsse. Andere Studienergebnisse wiesen wiederum darauf hin, dass der Ausprägung von Asthma ein rezessiver oder polygener Erbgang zugrunde liegt. (Dizier et al. 1995, Ritter et al. 1993) Bei rezessiver Vererbung eines „Asthmagens“ werden zwei Kopien eines bestimmten Allels vererbt, wodurch die Entstehung von Asthma wahrscheinlich wird. Eine polygene Vererbung hingegen deutet auf das Zusammenspiel multipler Gene für die Entstehung von Asthma hin. Weitere Vererbungsmechanismen wurden zudem beschrieben. (Hasstedt et al. 1983; Meyers et al. 1982; Lawrence et al. 1994)

Die widersprüchlichen Studienergebnisse spiegeln wahrscheinlich die genetische Varianz in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen wider. Diese Hypothese wird weiterhin durch Genomuntersuchungen an verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen unterstützt. (Martinez et al. 1994, Daniels et al. 1996, Blumenthal et al. 1995)

Mit der Methode der Genkartierung konnten erstmals Kandidatengene für die Entstehung von allergischem Asthma identifiziert werden. Zu diesen Kandidaten zählen der Fcε-Rezeptor Iβ, der an der Freisetzung von Histamin beteiligt ist, der Interleukin Gen-Cluster, die Klasse der HLA Antigene, die α- und δ-Kette des T-Zell-Rezeptors sowie der β₂-adrenerge Rezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege. Eine Erhöhung der Funktion des β₂-adrenergen Rezeptors in Asthmapatienten geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. (Weir et al. 1998)

Identifizierung differentiell regulierter Gene mittels cDNA-Microarrays

Die Methode der Genkartierung, bei der vererbte genetisch definierte Merkmale

und die Inzidenz von Asthma korreliert werden, ist umfangreich und sehr langwierig. Daten von Familien mit Asthma müssen zu diesem Zweck über Generationen hinweg gesammelt werden. In den letzten Jahren sind jedoch große Fortschritte in der Genomforschung erzielt worden. Die Genomsequenzierungsprojekte verschiedener Vertebraten und Invertebraten waren daran maßgeblich beteiligt. Bei der genomweiten DNA Microarray-Technologie wird die Kenntnis über die im Genom befindlichen Basenabfolgen genutzt. Mittels genomweiter cDNA-Microarrays können in nur einem Chip-Experiment die Genexpressionsmuster einer Zelle anhand des Vergleichs zweier Proben ermittelt werden.

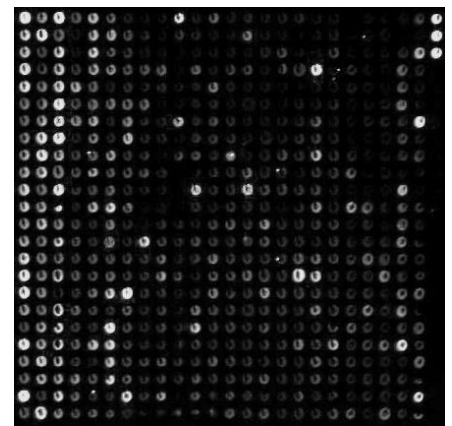


Abbildung 1: Typisches Scan-Ergebnis nach einer DNA-Chip-Hybridisierung

Die jeweiligen Proben wurden mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen (Cyanin-3, rot und Cyanin-5, grün) markiert. Jeder Punkt repräsentiert ein Gen. Jedes Gen kann entweder ein rotes, grünes oder gelbes Farbsignal haben. Rot und Grün: Hoch- oder Runterregulation des Gens in einer der beiden Proben. Gelb: Gleiche Konzentration des Gens in beiden Proben. Dunkle Punkte (engl. Spots) repräsentieren Gene, die in beiden Proben nicht oder in sehr geringer Konzentration vorlagen.

Das Prinzip beruht darauf, dass Sequenzabschnitte aus Einzelstrang-Desoxyribonukleinsäure (DNA), die das gesamte Genom eines Organismus repräsentieren, an einen Miniaturchip gebunden werden. Rot- oder grün-fluoreszenzmarkierte Einzelstrang-DNA aus Geweben zweier Individuen wird anschließend kompetitiv zur Microarray-gebundenen DNA hybridisiert. Dabei finden komplementäre Basenstränge

zueinander und bilden unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen Doppelstrang DNA-Helices aus. Anschließend werden die Gene mit einem Fluoreszenzscanner detektiert. Rote oder grüne Fluoreszenzsignale zeigen Gene, die in beiden Proben in unterschiedlich hohen Konzentrationen vorlagen. Gelbe Signale dagegen bedeuten, dass ein Gen in gleichen Anteilen in beiden Proben enthalten war. (Abbildung 1)

Die Erstellung von Gen-Expressionsprofilen mittels cDNA-Microarrays

Bei Herstellung der cDNA-Microarray Plattformen werden partielle Gene in Form von DNA auf einen Miniaturchip aufgedruckt beziehungsweise „gespotet“. Beispielsweise kann das ein Objektträger aus Glas sein, der eine chemisch modifizierte Oberfläche besitzt, an die DNA kovalent gebunden wird. Die Gensequenzen auf dem Chip werden aus cDNA-Bibliotheken gewonnen, die ein genomweites Spektrum an Sequenzen enthalten. Diese Gene können aus unterschiedlichen Organismen wie Mensch, Maus oder Fisch stammen. Jedes der Gene ist ganz oder teilweise sequenziert. CDNA-Bibliotheken werden erstellt, indem messenger Ribonukleinsäuren (mRNA) aus Geweben isoliert und über Reverse Transkription in stabilere Komplementär-DNA umgeschrieben wird.

Die im Zytosol vorliegenden mRNAs kodieren für die aktiven Gene einer Zelle. Messenger RNA stellt ein Zwischenschritt in der Proteinbiosynthese dar. In der Regel bindet ein Transkriptionsfaktor zur Initiierung der Transkription an die Aktivierungsdomäne eines Gens, dem Promoter. Dieser liegt stromaufwärts der Transkriptionsstartseite, von welcher die RNA Polymerase enzymatisch komplementäre mRNA zu synthetisieren beginnt. Nach der Transkription wird die mRNA aus dem Kern in das Zytosol transportiert und chemisch weiter modifiziert. In der endgültigen Form kann die RNA anschließend in den Ribosomen der Zelle „translatiert“ werden. Dabei wird durch Verknüpfung komplementärer Aminosäuren das Protein synthetisiert.

Zunächst müssen für die Herstellung der Microarrays cDNA-Bibliotheken mittels *Polymerase Chain Reaction* (PCR) amplifiziert werden. Danach wird für jedes der Gene ein Punkt, ein sogenannter

„Spot“ auf der Plattform definiert. So können beispielsweise bis zu 40.000 Gene in Blöcken angeordnet auf den Chip gedruckt werden. Nach dem „Spotting“ wird die doppelsträngig vorliegende DNA unter Hitzeeinwirkung in Einzelstrangmoleküle aufgebrochen. Der nächste Schritt besteht darin, dass mRNA aus Zellen oder Geweben von zwei verschiedenen Individuen isoliert wird. Dabei handelt es sich in der Regel um Gewebe aus Referenz- und Proband. Die isolierte mRNA wird über Reverse Transkription in Einzelstrang-cDNA umgeschrieben, wobei die beiden unterschiedlichen Proben mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen wie Cyanin-3 (grün) und Cyanin-5 (rot) markiert werden. Anschließend werden beide Proben gemischt und kompetitiv mit der gebundenen DNA auf der Plattform hybridisiert. Die Fluoreszenzsignale der Gene werden dann mit einem Microarray Scanner erfasst. Die Bilddaten werden unter Verwendung von Analysesoftware ausgewertet und statistisch signifikante Spots ermittelt. Diese können anschließend den bereits bekannten Sequenzen der cDNA-Bibliothek zugeordnet werden. Zur Identifizierung werden die Sequenzen mit genomischen Abschnitten oder bereits annotierten Genen aus Datenbanken verglichen. Dazu werden BLAST-Programme verwendet, die mathematische Algorithmen nutzen. (NCBI, BLAST) BLAST Suche hat den Vorteil, dass Sequenzen verschiedener Organismen miteinander verglichen werden können. Da Gene häufig stark konserviert sind, können oftmals Genfunktionen verschiedener Organismen voneinander abgeleitet werden. Microarray-Analysen ermöglichen zudem die Identifizierung neuer bisher nicht annotierter Gene.

Anhand der Information des globalen Genexpressionsmusters einer Zelle lassen sich Expressionsprofile für verschiedene Individuen und Zelltypen erstellen. Somit können beispielsweise Profile von gesunden oder kranken Menschen sowie von unterschiedlichen Geweben erzeugt werden.

DNA Microarray-Analyse an Mausmodellen für allergisches Asthma nach Inhalation ultrafeiner Kohlenstoffpartikel

Für die Untersuchung von allergischem Asthma am Mausmodell wurde in Zu-

sammenarbeit der Institute für Inhalationsbiologie (Prof. Dr. H. Schulz/Dr. T. Stöger) sowie Experimentelle Genetik (Dr. J. Beckers/S. Rieger) am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München-Neuherberg der Einfluss von inhalierten ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln (UCP) auf die Genexpression in der Lunge untersucht.

Methode

Zum Erstellen der Genexpressionsprofile wurde eine nicht-redundante, genomweite Maus cDNA-Bibliothek mit 20.200 partiellen, voll sequenzierten Genen amplifiziert (Lion Bioscience, Germany). Die DNA Moleküle wurden anschließend kovalent an Aldehydgruppen chemisch-modifizierter Glasobjektträger gebunden. (Beckers et al. 2005)

Die Analyse wurde an vier Gruppen mit jeweils neun weiblichen Tieren durchgeführt. Balb/cJ Mäuse erhielten fünf intraperitoneale Injektionen des Hühner-ei-Allergens Ovalbumin (OVA) in Verbindung mit Aluminium-hydroxid Adjuvanz am Tag 0, 14, 28, 53 und 84. Zusätzlich erhielten 50 % der Mäuse eine Provokation durch Inhalation von 1 % Ovalbumin-Aerosol. Nicht-sensibilisierte Kontrollmäuse sowie OVA-sensibilisierte Tiere nach OVA-Provokation inhalierten für 24 h entweder Reinluft oder UCP ($\varnothing = 36$ nm). Die UCP wurden mit einem Funkengenerator unter Verwendung standardisierter Protokolle erzeugt.

Nach erfolgter Exposition wurden die Tiere anästhesiert und die Lungen entnommen. Nachfolgend wurden diese lavagiert und jeweils neun Lungen aus einer Gruppe gepoolt, um biologische Varianzen innerhalb einer Gruppe auszugleichen. Aus den Lungengeweben wurde totale RNA präpariert und fluoreszenzmarkierte cDNA mittels Reverser Transkription aus dem mRNA-Anteil hergestellt. Die cDNA-Proben wurden danach für 16 h bei 42°C kompetitiv mit den Microarrays hybridisiert. Nach dem Scannen der Arrays wurden differentielle, hoch- oder runterregulierte Gene mit standardisierten statistischen Auswertungsprogrammen ermittelt.

Ergebnisse

Mittels cDNA-Microarrays sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Inhalation ultrafeiner Kohlenstoffpartikel bei OVA-sensibilisierten Mäusen mit OVA- Provokation auf die Genexpression im Lungengewebe hat. Zudem sollten

Schwerpunkt

nicht-sensibilisierte Tiere nach Inhalation von Reinluft oder UCP verglichen werden.

Zunächst wurden UCP exponierte nicht-sensibilisierte Mäuse und OVA-sensibilisierte Mäuse mit zusätzlicher OVA-Provokation verglichen. Dabei wurden acht Gene als signifikant runterreguliert in den Lungen der OVA-sensibilisierten Mäuse mit OVA-Provokation identifiziert. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Ermittelte runterregulierte Gene in OVA-sensibilisierten Mäusen mit inhalativer OVA-Provokation nach Exposition zu UCP

#	Gen-sym-bol	Gennamen	Funktion
1	itih2	Inter-alpha-trypsin Inhibitor	Extracellular Matrix Protein
2	Atp5h	ATP-Synthase Untereinheit	ATPase Komplex Untereinheit, H ⁺ Transport, Mitochondrial
3	K11 Riken	Homolog zu Ca ²⁺ -Kanal in Rattus N.	Calcium Kanal Protein Untereinheit
4	Snag1	Sorting-Nexin 18	Endosomaler Signalweg
5	Plod1	Procollagenlysinase, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1	Lunge, Procollagen Dioxygenase, Rauhes Endoplasmatisches Retikulum
6	Scn1b	Sodium Channel Beta 1	Na ⁺ -Kanal Protein, Ionen Transport
7	Tnni3	Troponin 1, cardiac	mit Atp5a assoziiert, Ca ²⁺ -Kanal Inhibitor Aktivität
8	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Ein Gen ist bisher nicht in Datenbanken annotiert. Für zwei weitere Gene, (K11 Riken und Troponin I) wurde eine Funktion in Calcium-abhängigen Signalkaskaden der Zelle beschrieben. Ein Gen (Inter alpha-Trypsin Inhibitor) kodiert für ein Extrazellulärmatrix-Protein und drei weitere Gene (Sorting Nexin 18, ATP-Synthase Untereinheit und Sodium Channel Beta 1) kodieren für Proteine, die am Ionentransport beteiligt sind. Ein weiteres Kandidatengen ist Procollagen-Lysine, 2 Oxoglutarate 5-Dioxygenase 1 (Plod1). Neben Herz, Gehirn, Leber, Muskel und Skelett ist Plod1 auch in der Lunge exprimiert. (Abbildung 2)

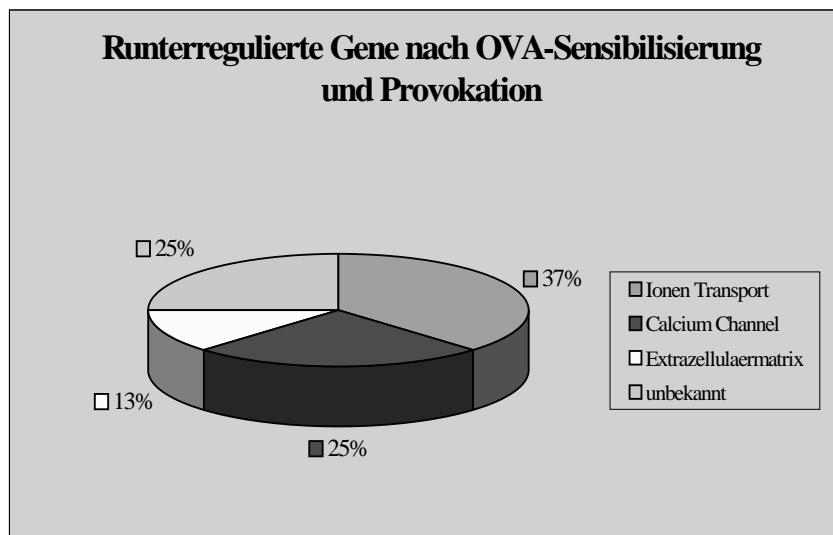


Abbildung 2: Molekulare Klassifizierung der signifikant runterregulierten Gene. Nach Exposition von Referenz- und Probandengruppe zu UCP konnten acht Gene in OVA-sensibilisierten Mäusen nach OVA-Provokation ermittelt werden, die in geringeren Konzentrationen als in der nicht-sensibilisierten Referenzgruppe vorlagen.

Die Genexpression von Plod1 ist in Patienten mit *Ehlers-Danlos* Syndrom (EDS) stark reduziert. Bei dieser rezessiv beziehungsweise autosomal-dominant vererbten Erkrankung ist durch den Verlust der post-translationalen Modifikation von Collagen durch Plod1 die kollagene Faserbildung gestört. Diese können nicht mehr vernetzen, um Bindegewebe zu bilden. Patienten mit diesem Syndrom zeichnen sich zudem durch stark brüchige Gefäße aus. Weitere Symptome sind respiratorische Komplikationen und Pneumothorax.

Alle experimentell ermittelten Gene konnten über Reverse Transkription-PCR (RT-PCR) verifiziert werden.

Im Vergleich von nicht-sensibilisierten Mäusen nach Inhalation von Reinluft oder UCP konnten keine Unterschiede in der Genexpression ermittelt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Inhalation von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln einen negativen Einfluss auf die Genexpression in Lungen sensibilisierter Mäuse hat. Die identifizierten Kandidatengene werden weiterhin molekulargenetisch auf potentielle Funktionen bei der Signalvermittlung in asthmatischen Individuen nach Inhalation von UCP untersucht.

Dipl. oec. troph. (FH) *Sandra Rieger*
 GSF - Research Center for Environment and Health
 Institute of Developmental Genetics
 Ingolstädter Landstrasse 1
 D-85764 Neuherberg

Glossar:

Allel: Eine bestimmte Ausführung eines Gens auf dem Chromosom

Autosomal-dominant: Ausprägung des Phänotyps durch ein dominantes Allel

cDNA: DNA Synthese mittels reverser Transkription, die komplementär zur RNA-Sequenzvorlage ist

cDNA-Bibliothek: Aus einem Organismus isolierte Sammlung von Gensequenzen in Form von DNA

cDNA-Microarray: Eine Miniplattform, auf der Gensequenzen in Form von Einzelstrang DNA blockweise angeordnet sind (engl. arrayed)

DNA-Helix: Spiralförmige dreidimensionale Erscheinungsform von DNA

Expression von Genen: Ausprägung eines Gens nach dessen Aktivierung bis hin zur Proteinbiosynthese

Ehlers-Danlos Syndrom: Erbliche Bindegewebserkrankung

Epithel: Bei Wirbeltieren mehrschichtige Zelllagen, die äußere Oberflächen und innere Hohlräume begrenzen

Genkartierung: Die Darstellung der relativen Abstände von Genen auf einem Chromosom

Kopplungsanalyse: Untersuchung der gemeinsamen Weitergabe von Genen (Erbanlagen) oder von Genen und Phänotypen an die Nachkommen

Phänotyp: Form, Ausprägung eines Gens in einem Organismus

Polymerase Chain Reaction (PCR): Methode zur Vermehrung (Amplifikation) von DNA

Schwerpunkt

Rezessiv: Vererbung von zwei Allelen eines Gens mit der gleichen phänotypischen Ausprägung

Ribosom: Ein Proteinkomplex im Zellplasma, in dem die Proteinbiosynthese erfolgt

RNA: Ribonukleinsäure

RT-PCR: Methode zum Nachweis eines Transkripts in Geweben

Transkription: Übertragung der genetischen Information von DNA auf RNA

Transkript: Gen in Form von *Messenger* RNA

Translation: Prozess, bei dem die RNA die Abfolge von Aminosäuren in einem Protein bestimmt

Zytosol: Das Zytoplasma der Zelle, enthält unter anderem Zellorganellen

Literatur:

Beckers J, Herrmann F, Rieger S, Drobyshev A, Horsch M, Hrabe de Angelis, Seliger B: Identification and validation of novel ERBB2 (HER2, NEU) targets including genes involved in angiogenesis. *Int J Cancer* **114** (2005) 590-7

Blumenthal MN, Banks-Schlegel S, Bleecker ER, Marsh DG, Ober C: Collaborative studies on the genetics of asthma - National Heart, Lung and Blood Institute. *Clin Exp All* **25**, Suppl. 2 (1995) 29-32

Daniels SE, Bhattacharrya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, Faux JA, Ryan GF, de Le Soeuf PN, Lathrop GM, Musk AW, Cookson WOCM: A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* **383** (1996) 247-50

Dizier MH, Hill M, James A, Faux J, Ryan G, le Soeuf P, Lathrop M, Musk AW, De-menais F, Cookson W: Detection of a recessive major gene for high IgE levels acting independently of specific response to allergens. *Gen Epidemiol* **12** (1995) 93-105

Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD: Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Resp Dis* **142** (1990) 1351-8

Gerdson K: Asthma bronchiale und Genetik: Eine empirische Untersuchung gesunder Geschwister von asthmakranken Kindern in Bezug auf Atopie und bronchiale Hyperreagibilität; Inaugural-Dissertation (Münster 1993)

Gilmour PS, Rahman I, Hayashi S, Hogg JC, Donaldson K, MacNee W: Adenoviral E1A primes alveolar epithelial cells to PM(10)-induced transcription of interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Phys* **281** 3 (2001) L598-606

Hasstedt SJ, Meyers DA, Marsh DG: Inheritance of immunoglobulin E: genetic model fitting. *Am J Med Gen* **14** (1983) 61-6

Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Oberfeld G, Horak F: Health Costs due to Road Traffic-related Air Pollution - An impact assessment project of Austria, France and Switzerland; Technical Report on Epidemiology (May 1999). <http://www.euro.who.int/document/trt/cases.pdf>

Lawrence S, Beasley R, Doull I, Begishvili B, Lampe F, Holgate ST, Morton NE: Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Gen* **58** (1994) 359-68

Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM: Evidence

for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet* **55** (1994) 555-65

Meyers DA, Bias WB, Marsh DG: A genetic study of total IgE levels in the Amish. *Hum Hered* **32** 1 (1982) 15-23

NCBI, BLAST: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/blast_references.shtml

Nieminen MM, Kaprio J, Koskenvuo M: A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest* **100** (1991) 70-5

Ritter L, Thal W, Gedschold J, Kropf S: Untersuchungen zur Genetik des Asthma bronchiale unter Berücksichtigung der Atopie. *Kinderärztl Praxis* **61** (1993) 269-75

Schulz H: Feinstäube - Partikel mit großer Wirkung. <http://www.gsf.de/flugs/Feinstaeube.pdf> (2003) GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München-Neuherberg

Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, Schramel P, Heyder J: Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats; *Envir Health Perspect* **109** Suppl 4 (2001) 547-51

Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, Bai TR, Awadh N, Fitzgerald JM, Cockcroft D, James A, Liggett SB, Pare PD: beta2-adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **158** 3 (1998) 787-91

Wjst M, Wassmer G, Seuchter S: Genes for asthma? A pooled analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am Rev Resp Crit Care Med* **156** (1997) 1773-80

Infotipp

Großes Netzwerk für kleine Teilchen - Aerosolforschung in der GSF

Broschüre zum Thema Feinstaub

An die interessierte Öffentlichkeit wendet sich die soeben erschienene Broschüre „Großes Netzwerk für kleine Teilchen - Aerosolforschung in der GSF“. Sie bietet aktuelle und verständlich aufbereitete Informationen über das hochaktuelle Thema Feinstaub. Das GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit will mit der Fachbroschüre Einblick in die vielseitigen Forschungszweige der GSF zum Thema Feinstaub geben und damit den derzeitigen Stand der Forschung in der GSF hinsichtlich möglicher Gesundheitsrisiken von Aerosolpartikeln wiedergeben.

In dem 68seitigen Heft erhält der Leser Auskünfte über physikalische und che-

mische Eigenschaften von Aerosolpartikeln sowie die komplexe Arbeit der Aerosolforscher beim Sammeln, Identifizieren und Charakterisieren der kleinen Teilchen. Es eröffnen sich zudem spannende Blicke auf den Weg von Partikeln durch den menschlichen Körper nach dem Einatmen.

Im Mittelpunkt der Broschüre steht schließlich die zentrale Frage nach den

möglichen negativen Wirkungen der Partikel auf die Gesundheit. Dieser Frage gehen Inhalationsbiologen, Mediziner, Epidemiologen, Chemiker und Toxikologen in der GSF zusammen mit

Forschungsteams anderer nationaler und internationaler Einrichtungen seit vielen Jahren erfolgreich nach.

Eine der bedeutendsten Erkenntnisse der gemeinsamen Forschungsanstrengungen der Aerosolwissenschaftler der GSF ist, dass die gesundheitliche Bedeutung der Partikel zunimmt, je kleiner sie sind.

„Großes Netzwerk für kleine Teilchen - Aerosolforschung in der GSF“ ist im Internet abrufbar unter http://www0.gsf.de/neu/Aktuelles/Zeitschriften/index_aerosole.php oder unter Zusendung von Briefmarken im Wert von EUR 0,85 zu bestellen beim:

GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Öffentlichkeitsarbeit
Postfach 1129
85758 Neuherberg

