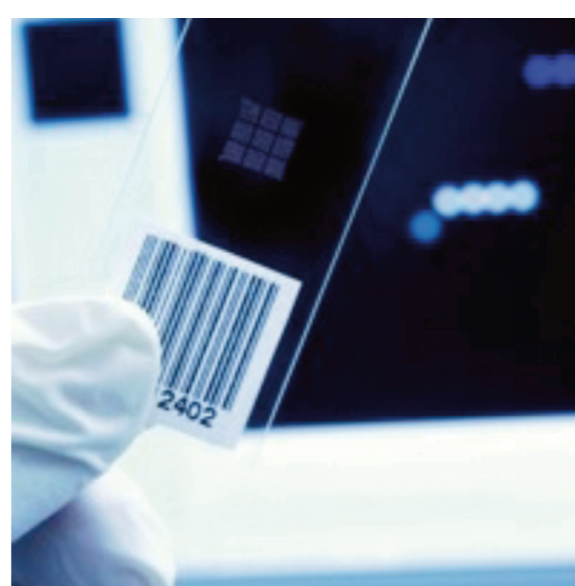


Verbundprojekt Wilson's Disease



Der Morbus Wilson (Wilson's Disease, WD) stellt eine Störung des Kupferstoffwechsels dar, die aufgrund der variablen Symptome und des variablen Eintrittsalters oft erst sehr spät diagnostiziert wird. Im Falle einer Diagnose besteht eine effektive Therapiemöglichkeit. Eine präsymptomatische Therapieeinleitung kann eine WD-assoziierte Morbidität und Mortalität verhindern. WD ist eine autosomal-rezessiv vererbte, monogenetische Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:30.000. Bis heute sind über 350 krankheitsverursachende Mutationen im *ATP7B*-Gen bekannt. Allein die genetische Untersuchung ermöglicht eine sensitive und spezifische, frühe Diagnose des Morbus Wilson.

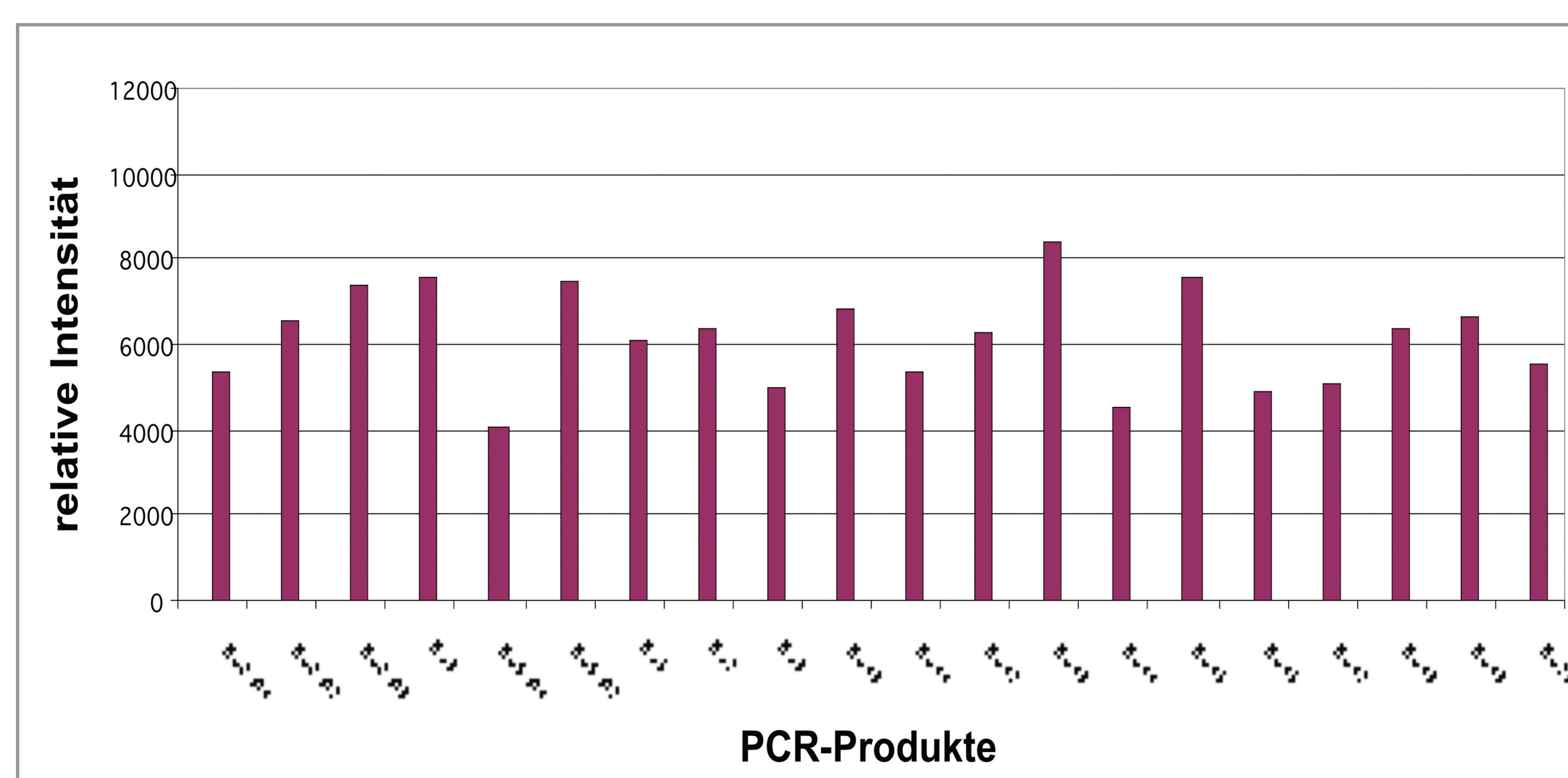
94

Wir verfügen über eine mehr als 1700 Proben umfassende WD-Patienten-Datenbank. Basierend auf diesen Daten entwickeln wir einen Microarray-DNA-Chip (WD-Chip), der eine schnelle, zuverlässige und kostengünstige Diagnose bei über 85 Prozent aller WD-Patienten in Populationen der westlichen Welt ermöglichen wird. Der WD-Chip soll im Kleinkindesalter bereits eine

Frühdiagnose ermöglichen und zugleich ein Angehörigen-Screening gewährleisten. Die wissenschaftliche Bedeutung des WD-Chips wird in der Identifizierung der Bedeutung von *ATP7B*-Mutationen auch bei verwandten Krankheiten wie neurodegenerativen, psychiatrischen und verschiedenen anderen Erkrankungen der Leber liegen.

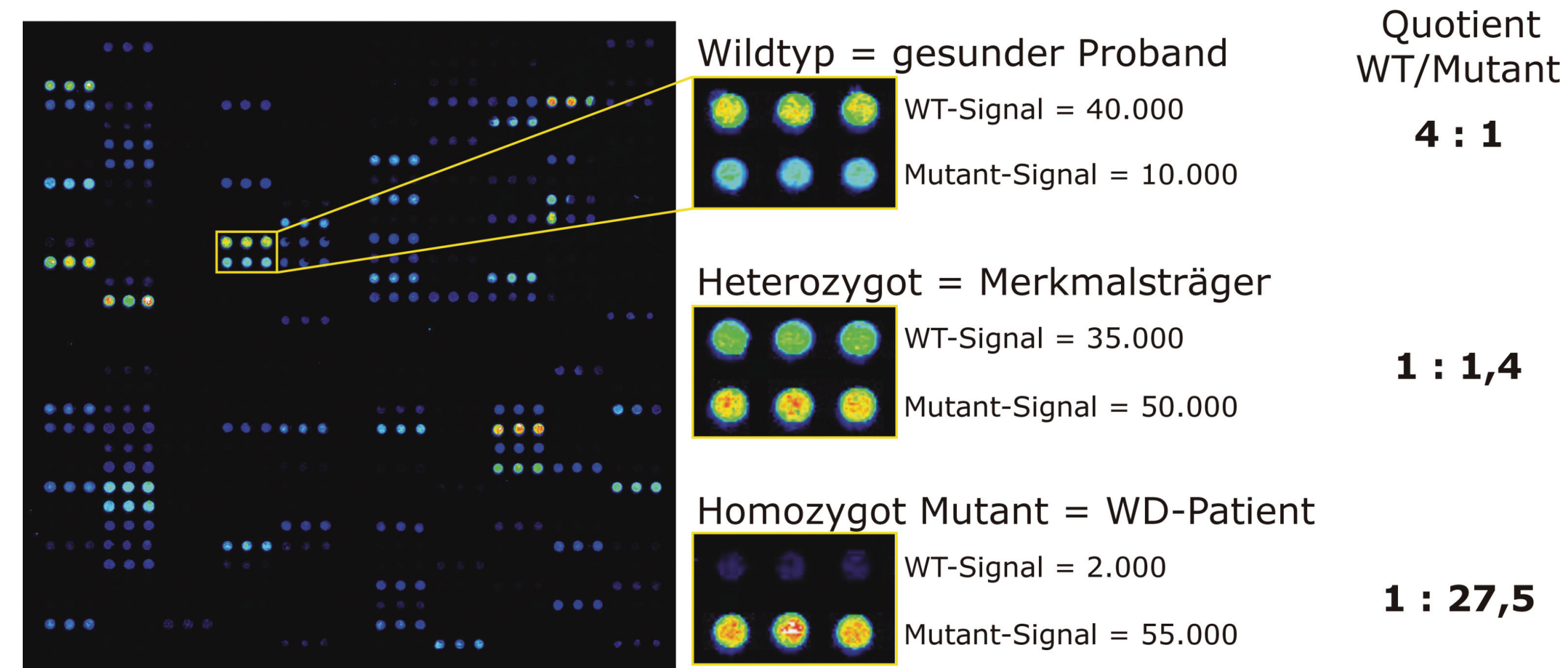
Zum Nachweis der für WD verantwortlichen Mutationen muss zunächst die DNA (Erbinformation) des Patienten aus z.B. Blut isoliert werden. Anschließend werden die relevanten DNA-Bereiche des *ATP7B*-Gens mit Hilfe einer Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (MPCR) vervielfacht und fluoreszierend markiert. Im nächsten Schritt werden diese vervielfältigten Gen-Abschnitte mit DNA-Sonden hybridisiert, die entweder das „normale“ Wildtyp-Gen oder das mutierte Gen erkennen. Die Sonden sind in einem definierten Muster (Array) auf einem Träger aufgebracht. Ein vervielfältigter, markierter Genabschnitt wird sich, je nachdem ob er eine Mutation trägt oder nicht, an der entsprechenden Sonde anreichern. Mit Hilfe eines Scanners werden die Fluoreszenzsignale aller Sonden quantifiziert. Das Verhältnis der Signalintensitäten der korrespondierenden Sondenpaare ermöglicht dann die Diagnostik des Morbus Wilson.

Kapillarelektrophorese der MPCR-Produkte



Quantitative Auswertung der Produkte einer Multiplex-PCR mittels Kapillarelektrophorese

Hybridisierung der MPCR-Produkte



Ausschnitt aus einem gescannten WD-Genotypisierungs-Array

Prof. Dr. Hartmut H.-J. Schmidt (Projektkoordination)
Dr. Jörg Haberland (Autor)



Dr. Antje Rötger (Projektleitung)
Max Koltzsch (Autor)



GEFÖRDERT VOM

