

26. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE

Beiträge der funktionalen Genomanalyse zum Verständnis des komplexen Merkmals Fruchtbarkeit

PD Dr. Stefan Bauersachs, Institut für Agrarwissenschaften, ETH Zürich, Schweiz

Die enormen technologischen Fortschritte der letzten Jahre im Bereich der funktionalen Genomanalyse hatten große Auswirkungen auf die Forschung im Nutztierbereich. Durch die Entwicklung des Next-Generation Sequencing (NGS) wurde es möglich, Transkriptome und Genome in kürzester Zeit und zu tragbaren Kosten zu analysieren. Auch im Bereich der Proteomanalyse gab es mit der Entwicklung neuer massenspektrometrischer Methoden große Fortschritte. Weiterhin wurden die Techniken so verfeinert, dass solche Untersuchungen, ausgehend von kleinsten Probenmengen, durchgeführt werden können, d.h. mit einzelnen oder wenigen Zellen, sprich Eizellen oder frühen Embryonen. Mit dieser rasanten Entwicklung ergibt sich aber auch die schwierige Herausforderung der Dateninterpretation und -integration. Zunehmend werden große Datensätze zur Genexpression auf der Ebene der RNA und der Proteine sowie zu genomweiten Sequenzvarianten generiert, die mit dem Merkmal Fruchtbarkeit korrelieren. Sowohl die Flut der Daten als auch zu wenig standardisierte Auswertungs-Pipelines, unvollständige Genomsequenz-Assemblies und Genannotationen erschweren eine optimale Auswertung und Vergleichbarkeit verschiedener Datensätze. Hierin wird eine der wichtigen Aufgaben für die zukünftige Forschung liegen. In der Kombination von Daten aus GWAS- und QTL-Studien mit entsprechenden Daten aus Genexpressionsanalysen liegt ein großes Potential zum besseren Verständnis des Merkmals Fruchtbarkeit.

Die ersten Studien von Genexpressionsveränderungen im Rahmen der Erkennung und Etablierung einer Trächtigkeit mittels Methoden der funktionalen Genomanalyse erfolgten anhand relativ einfacher Tiermodelle, wie z.B. trächtige und zyklische Tiere bzw. zwischen verschiedenen Zykluszeitpunkten. Daneben wurden und werden zunehmend auch Modelle für gestörte Fruchtbarkeit, Einfluss des metabolischen Status sowie der Ernährung auf die Fruchtbarkeit entwickelt. Weiterhin wird auch der Effekt von Umwelteinflüssen, wie z.B. von östrogenen Substanzen, auf die Genexpression reproduktiver Organe als auch auf die Entwicklung von Embryonen und der Nachkommen untersucht.

Neben Interaktionen zwischen Gameten, Embryonen und maternalen Geweben via klassischen Signalmolekülen wurden kürzlich neue Interaktionsformen entdeckt und untersucht, wie z.B. die Interaktion mittels Exosomen. Diese Vesikel embryonalen und maternalen Ursprungs scheinen eine äußerst wichtige Rolle für den Austausch verschiedenster Moleküle zwischen Mutter und Gameten bzw. Embryonen/Feten zu spielen. Mit Hilfe der Methoden der funktionalen Genomanalyse kann ihr Inhalt umfassend charakterisiert werden. Auch hier ist die Integration von Datensätzen enorm wichtig, um die Effekte der transferierten RNAs und Proteine auf die Targetzellen zu verstehen.

Mit den Fortschritten des NGS ergeben sich auch völlig neue Möglichkeiten in der Diagnostik. So können zum Beispiel RNA und DNA fetalen Ursprungs im Plasma der Mutter identifiziert und sequenziert werden, im Falle des Menschen das komplette Transkriptom und Genom. In Kombination mit der Entwicklung miniaturisierter Third-Generation Sequenziersysteme ist eine schnelle molekulare, nichtinvasive Diagnostik vor Ort in der Produktionsstätte denkbar.

Trotz großer anstehender Herausforderungen hat die funktionale Genomanalyse neue Wege eröffnet, um dem Verständnis des Merkmals Fruchtbarkeit näher zu kommen.