

Gene mit Mutationen für Entwicklungsstörungen identifiziert

Ursachen für Intelligenzminderung oder Epilepsie bleiben bei mehr als 50 Prozent der Betroffenen bislang ungeklärt. Forschende der Universitätsmedizin Leipzig haben mit internationaler Unterstützung zwei Gene mit Mutationen entdeckt, die Ursachen für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern sind. Die Ergebnisse wurden nun in Fachjournals veröffentlicht.

Humangenetiker:innen der Leipziger Universitätsmedizin begeben sich bei Entwicklungsstörungen von Kindern immer wieder auf eine komplizierte Suche, weil die Ursache oft nicht sofort identifizierbar ist. Je früher etwa eine Epilepsie oder eine geistige Behinderung beginnen, desto wahrscheinlicher steckt eine genetische Ursache dahinter. Bei der Ursachenforschung schauen sich die Expert:innen die komplette codierende Sequenz des menschlichen Erbguts der Erkrankten an. In etwa 40 bis 50 Prozent der Fälle können sie eine Diagnose abgeben.

Bleibt die Ursache ungeklärt, können die Eltern des betroffenen Kindes im Rahmen eines Forschungsprogramms sequenziert werden. Das Ergebnis wird mit der codierten Sequenz des kleinen Patienten verglichen und geprüft, ob genetische Veränderungen auffindbar sind, die beim Kind neu entstanden sind. Oder ob es erbliche Ursachen gibt und die Eltern ihre Anlage an den Nachwuchs weitergegeben haben. Es ist aber auch möglich, dass es eine Veränderung in einem [Gen](#) gibt, das bisher noch nicht mit einem Krankheitsbild verknüpft ist.

Von der klinischen Entdeckung über die wissenschaftliche Datenbank

Gleich zwei Fälle von Entwicklungsstörungen bei Kindern mit unbekannter Ursache sind in der Leipziger Universitätsmedizin kürzlich identifiziert und gemeinsam mit internationaler wissenschaftlicher Expertise erforscht worden. Im ersten Fall wurden die Eltern sowie ein schwerkrankes Kind mit früh einsetzender Epilepsie, Entwicklungsstörungen und kleinem Kopfumfang sequenziert. Dabei fanden die Forschenden um Studienleiter Dr. Konrad Platzer zwei genetische Veränderungen im sogenannten CHKA-[Gen](#). Bis dahin war nicht bekannt, dass dieses Gen eine Ursache für Erkrankungen ist. Über die Datenbank „GeneMatcher“, die Wissenschaftler:innen weltweit nutzen um sich auszutauschen, fanden die Leipziger Mediziner:innen international fünf weitere Erkrankte aus vier Familien mit ähnlicher Symptomatik und dem CHKA-Gen.

Forscher:innen der Universität Halifax aus Kanada halfen, den Zusammenhang zwischen der Veränderung im Gen und der Krankheit nachzuweisen. Die Experimente bestätigten, dass die Enzymkaskade durch die Mutationen im Gen eingeschränkt wird und wichtige Membranbausteine deshalb nicht gebaut werden können. Dadurch haben die Patienten alle eine ähnliche Symptomatik – schwere Entwicklungsstörung, Epilepsie, Bewegungsstörung und einen zu kleinen Kopf. „Das CHKA-Gen gehört zum Kennedy-Enzym-Pathway. Hierbei handelt es sich um einen von Enzymen gesteuerten Ablauf, in dem Schritt für Schritt ein bestimmter Membranbaustein neu gebaut wird. In diesem Pathway gibt es einige Gene, die bereits unter anderem mit Epilepsie assoziiert sind. Das heißt es ist naheliegend, dass ein weiteres Gen in so einem Signalweg einen ähnlichen Phänotyp auslöst. Allerdings hätten wir das ohne die Hilfe aus Halifax nicht nachweisen können“, erklärt Dr.

Platzer, Facharzt am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Leipzig.

Neue Ursache für Entwicklungsstörung

Leipziger Human-Genetiker:innen um Studienleiter Dr. Henry Oppermann haben den zweiten Fall einer Entwicklungsstörung erfolgreich gelöst. Sie nahmen einen jungen Patienten in die Studie „Identifizierung und Charakterisierung von Genveränderungen bei seltenen Erkrankungen“ auf und konnten eine [Mutation](#) im ATP2B1-Gen als potentielle Ursache identifizieren. Dank internationaler Kooperationen mit den Niederlanden, Neuseeland, Kanada, Israel, Italien, USA und Frankreich fanden sich über die Datenbank „GeneMatcher“ weitere zwölf Probanden mit einer [Mutation](#) im ATP2B1-Gen und einer Entwicklungsverzögerung.

Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Schaefer, Direktor des Rudolf-Boehm-Instituts für [Pharmakologie](#) und Toxikologie der Medizinischen Fakultät und Prof. Frank Gaunitz, Klinik für [Neurochirurgie](#), wurde der Einfluss der Mutationen auf die Funktion von ATP2B1 untersucht. Das Gen kodiert eine Kalziumpumpe, welche [Kalzium](#)-Ionen aus der [Zelle](#) heraustransportiert. [Kalzium](#) ist ein wichtiges Signalmolekül für Neuronen, da dieses unter anderem die Freisetzung von Neurotransmittern und synaptische Übertragungen steuert. Somit ist es wichtig für Lernprozesse und die Speicherung von Sinneswahrnehmungen im Gedächtnis. Die Experimente zeigten, dass die Mutationen der Probanden tatsächlich die [Pumpleistung](#) von ATP2B1 beeinträchtigen und somit ursächlich für die Entwicklungsverzögerung sind. „Zusammenfassend konnten wir den Leipziger Fall endlich lösen und Mutationen im ATP2B1-Gen als neue Ursache für eine Entwicklungsverzögerung erstmalig beschreiben“, sagt Dr. Oppermann.

Die Studienerkenntnisse aus Leipzig haben einen praktischen Nutzen für Mediziner:innen auf der ganzen Welt. Die neuen genetischen Varianten, die als Ursachen von Entwicklungsstörungen identifiziert worden sind, wurden unter anderem in der internationalen Datenbank Clinvar hinterlegt. Dort können alle Ärzt:innen prüfen, ob ihre Patient:innen vergleichbare Veränderungen im Erbgut haben und die Symptome der Erkrankung dazu passen.

Beide Forschungsarbeiten wurden am Institut für Humangenetik in Leipzig im Rahmen von Doktorarbeiten erstellt: zum einen von Chiara Klöckner (CHKA) und zum anderen von Jacob Rahimi (ATP2B1). Beide werden damit nach einer Verteidigung der Ergebnisse vor einer Fachkommission der Medizinischen Fakultät Ihren medizinischen Dokortitel erhalten.

Originalpublikation:

Originaltitel in Brain: Bi-allelic variants in CHKA cause a neurodevelopmental disorder with epilepsy and microcephaly. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awac074>

Originaltitel in AJGH: „De novo variants in ATP2B1 lead to neurodevelopmental delay“, DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.03.009

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“