



Mikrozephalie: Genmutation bestimmt Erbkrankheit

Grazer ForscherInnen identifizieren neue Krankheitsursache

Die Mikrozephalie ist eine seltene Erkrankung, die durch einen stark verminderten Kopfumfang und dadurch bedingtes geringeres Gehirnvolumen gekennzeichnet ist. Dies führt bei den Betroffenen zu einer Beeinträchtigung in den kognitiven Fähigkeiten. Gemeinsam mit einer internationalen Forschungsgruppe identifizierte Assoz.-Prof. Dr. Christian Windpassinger, Med Uni Graz, eine Genmutation als neue Ursache für eine vererbte Form der Mikrozephalie.

Primäre Mikrozephalie: Unbekannte Genmutation als Krankheitsursache

Die Inzidenz der Mikrozephalie liegt bei etwa 1,6 auf 1.000 Geburten, wodurch die Erkrankung als selten klassifiziert wird. Die Krankheitsursachen sind vielfältig. „Neben erblichen Formen kann eine Mikrozephalie auch etwa durch eine Rötelinfection der Mutter während der Schwangerschaft, eine erhöhte pränatale Strahlenbelastung oder auch Alkoholkonsum der Schwangeren verursacht werden“, erklärt Assoz.-Prof. Dr. Christian Windpassinger, Institut für Humangenetik der Med Uni Graz.

Primäre Mikrozephalie (MCPH) ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Das bedeutet, dass in der Regel nur Familienangehörige betroffen sein können, deren Eltern bereits Anlageträger sind. Gemeinsam mit KollegInnen aus der Schweiz, Pakistan, Kanada und Deutschland erforschten die WissenschaftlerInnen der Med Uni Graz eine Mutation im HsSAS-6 Gen als bis dato unbekannte Krankheitsursache der vererbten Krankheitsform.

Zellteilung: Grundlagenforschung identifiziert Gehirnentwicklung

Den WissenschaftlerInnen gelang es in einer Studie mittels positioneller Klonierung die genomische Lokalisation des Krankheitsgens auf das Chromosom 1 einzugrenzen. „Das Chromosom 1 ist das größte der 23 menschlichen Chromosomenpaare und enthält etwa 8% der gesamten DNA einer menschlichen Zelle“, so Christian Windpassinger. Unter Einsatz modernster DNA-Sequenzierungsmethoden, dem sogenannten Next Generation Sequencing, gelangt es am Institut für Humangenetik der Med Uni Graz, eine von beiden Elternteilen vererbte Mutation, die zu einem Aminosäureaustausch in der hoch konservierten Domäne des HsSAS-6 Proteins führt, als krankheitsverursachende Veränderung zu identifizieren.

Wie die meisten der bisher bekannten Gene, welche im Zusammenhang mit primärer Mikrozephalie beschrieben werden, ist auch HsSAS-6 direkt am Aufbau und an der Funktion der Zentriolen beteiligt. „Zentriolen übernehmen eine zentrale Aufgabe im korrekten Ablauf der Zellteilung“, beschreibt Christian Windpassinger. Während der embryonalen Ausbildung von Nervenzellen (Neurogenese) ist vor allem die symmetrische Zellteilung von großer Bedeutung, um einen ausreichend großen Pool an neuronalen Stammzellen zu generieren. Diese Stammzellen entwickeln sich in weiterer Folge zu Neuronen, den Nervenzellen. Es wird vermutet, dass die neuentdeckte Genmutation diesen Vorgang empfindlich stört,

indem es zu einer verfrühten Ausdifferenzierung von Neuronen kommt. „Eine verfrühte Entwicklung von Nervenzellen kann im schlimmsten Fall in einem geringen Hirnvolumen bzw. der Mikrozephalie resultieren“, klärt Christian Windpassinger auf.

Die Grazer Studie konnte zeigen, dass die neu entdeckte Genmutation negative Auswirkungen auf den gesamten Zellteilungsapparat hat. Die Studienergebnisse konnten bereits im renommierten Journal Human Molecular Genetics veröffentlicht werden. Die Mutation kann nun bei weiteren Angehörigen betroffener Familien durch einen einfachen Gentest nachgewiesen werden. Die Entdeckung von HsSAS-6 als verursachendes Gen für primäre Mikrozephalie bildet zusätzlich einen Ausgangspunkt für Grundlagenforschung, die zur weiteren Aufklärung der Gehirnentwicklung führen wird.

Weitere Informationen:

Assoz.-Prof. PD Mag. Dr. Christian Windpassinger

Institut für Humangenetik

Medizinische Universität Graz

Tel.: +43 316 380 4114

christian.windpassinger(at)medunigraz.at

<http://hmg.oxfordjournals.org/content/23/22/5940.abstract>

Presseinformation

Wednesday, 29. October 2014