

Die Entdeckung einer Promotor-Region im Exon 1 des Spastin-Gens soll mehr über die Natur dieses Gens aussagen und somit eine mögliche Ursache der Hereditären Spastischen Spinalparalyse aufdecken

Übersetzung und Zusammenfassung: Kristin Eickelberg, Tübingen

Das Spastin-Gen liegt in zwei Kopien in jeder Zelle des Körpers vor. Bei der SPG4, der häufigsten Unterform der Spastischen Spinalparalyse (HSP) ist eine der Kopien fehlerhaft; die funktionstüchtige Kopie kann offensichtlich die Fehlerhaftigkeit der anderen nicht ausgleichen.

Das SPG4- Gen enthält den Bauplan für zwei Formen des Spastins, eine größere und eine kleinere Form, je nachdem an welchem Startpunkt auf dem Gen die Proteinsynthese beginnt. Wird nun die genetische Information für die Formen des Spastins ineffizient weitergegeben oder nur lückenhaft übertragen, so entstehen funktionsuntüchtige Formen des Proteins, die die bekannten klinischen Symptome der HSP verursachen. Bekannt war bisher, dass diese Formen in unterschiedlichen Geweben des Körpers vorkommen. Die kürzere Form befindet sich in vielen Geweben, während die längere Spastin-Form vornehmlich im Gehirn und dem Rückenmark zu finden ist. Ein weiterer bekannter Unterschied zwischen den Spastin-Formen besteht in der Interaktion mit einem Protein namens Atlastin, welches mit dem Spastin in Gehirn und Rückenmark interagiert, nicht aber mit der kürzeren Form, die im Körper verbreitet ist. Da Atlastin mit der HSP in Verbindung steht (Atlastin-Mutationen verursachen eine SPG3), kann diese Beobachtung direkt relevant für die Entstehung der Krankheit sein.

Die Gruppe von Elena Rugarli in Milan hat nun genauer untersucht, welche Faktoren bestimmen, ob die lange oder kurze Spastin-Form gebildet wird. Sie haben entdeckt, dass das Spastin-Gen in Exon 1 einen weiteren verborgenen Promoter besitzt, über den ausschließlich die kurze Form des Spastins abgelesen wird. Außerdem könnte es sein, dass die genetische Variante S44L, die bei Betroffenen einen besonders schweren Krankheitsverlauf bedeuten kann, die Bildung der beiden Spastin-Formen beeinflusst.

Die Autoren schlussfolgern, dass ein genaues Verständnis der Bildung und Regulation von Spastin wichtig ist, um die Ursachen und Entstehungsmechanismen der HSP besser verstehen zu können.

Nach:

Mancuso, G., Rugarli, E. (2008) "A cryptic promoter in the first exon of the SPG4 gene directs the synthesis of the 60-kDa spastin isoform." BMC Biology 6(13)