

## Häufiges Auftreten von partiellen Deletionen (1) des SPASTIN-GENS bei der autosomal-dominanten Hereditären Spastischen Spinalparalyse

---Begriffe mit Klammer () werden unten erklärt---

C. Beetz PhD, A. O.H. Nygren , J. Schickel PhD, M. Auer-Grumbach MD, K. Bürk MD, G. Heide MD, J. Kassubek MD, S. Klimpe MD, T. Klopstock MD, F. Kreuz MD, S. Otto MD, R. Schüle MD, L. Schöls MD, A.-D. Sperfeld MD, O. W. Witte MD, und T. Deufel MD

erschienen in NEUROLOGY, Internet-Vorabveröffentlichung, 11. Okt. 2006

Hintergrundinformationen: Hereditäre Spastische Spinalparalyse(HSP) ist eine genetisch heterogene, neurodegenerative Erkrankung. Eine der häufigsten Ursachen der autosomal dominanten HSP ist die Mutation des SPASTIN-GENS (SPG4 Lokus), wobei jedoch bei anderen Stammbäumen durch konventionelle Untersuchungsmethoden keine Mutationen festgestellt werden können obwohl eine Kopplung mit SPG4 vorliegt.

Zielsetzung: Bestimmung der Häufigkeit der genomischen Unterschiede in der Kopienanzahl des SPASTIN-GENS bei der autosomal-dominanten HSP.

Methode: Es wurde für diese Fragestellung ein „multiplex ligation-dependent probe amplification assay“ (MLPA) (2) entwickelt und dessen Eignung nachgewiesen. Damit sollte das SPASTIN-GEN und SPG3A, ein anderes Gen, das häufig bei der autosomal-dominanten HSP vorkommt, analysiert werden. Anschließend wurden in einer multizentrischen Studie 65 Indexpatienten mit autosomal dominanter HSP untersucht, wobei bei vorherigen Untersuchungen bei keinem dieser Patienten eine Mutation des SPASTIN-GENS festgestellt werden konnte. Unabhängig genommene Zweitproben, zusätzliche Familienmitglieder und cDNA (3) wurden untersucht um positive Befunde zu bestätigen.

Ergebnisse: In 12 Fällen (18%) wurden abweichende MLPA-Profile ermittelt. Diese betrafen ausschließlich das SPASTIN-GEN, stehen für Deletionen, segregieren (4) mit der Krankheit und sind zum größten Teil stammbaumspezifisch. SPASTIN-GEN-interne Deletionen führen zu verkürzten Transkripten (5) mit unterschiedlichen Stabilitäten. Das Alter der Träger mit SPASTIN-GEN-Deletionen unterscheidet sich bezüglich des zeitlichen Auftretens der Krankheit nicht vom Alter der Träger mit anderen SPASTIN-GEN Mutationen.

Schlussfolgerungen: Partielle Deletionen des SPASTIN-GENS, aber nicht SPASTIN Genvermehrungen und abweichende SPG3A-Kopienanzahl, sind eine noch unterschätzte Ursache der autosomal-dominanten HSP. Die partiellen SPASTIN Deletionen wirken wahrscheinlich durch Haploinsuffizienz (6).

(1) Deletion: eine Mutation, in der ein einzelner ‚Baustein‘ oder eine Kette von ‚Bausteinen‘ aus dem Gen entfernt wurden (=partielle Deletion; eine totale Deletion wäre der Verlust des gesamten Gens).

(2) MLPA: eine molekulargenetische Methode, die es ermöglicht, sowohl Unterschiede in der Kopienanzahl eines Gens, als auch Sequenzveränderungen durch Deletionen oder Insertionen (Einfügungen von ‚Genbausteinen‘) in hoher Auflösung zu untersuchen.

(3) cDNA: aus der eigentlichen Abschrift der DNA, der sogenannten Boten-RNA hergestellte Genkopie, welche keine Introns mehr enthält

(4) segregieren: Segregation (oder Separation) bedeutet in der Genetik, daß sich bei der Keimzellbildung (die im Gegensatz zu den anderen Körperzellen nur einen Chromosomensatz haben) die jeweiligen Chromosomen mit dem jeweiligen Allel (die Genversionen von Vater und Mutter) voneinander trennen.

(5) Transkript: die Information eines Gens wird, bevor aus ihr ein Eiweiß (hier das SPASTIN-Protein) hergestellt werden kann, transkribiert (abgeschrieben). Diese Abschrift ist dann in der sogenannten Boten-RNA (mRNA) enthalten, welche dann die Informationen zu den „Proteinfabriken“ der Zelle befördert (die im Gegensatz zur DNA nicht im Zellkern liegen).

(6) Haploinsuffizienz: die intakte (nicht mutierte) Version des Gens reicht nicht aus, den Verlust des mutierten Gens auszugleichen.