

Genetische Aspekte des Rett-Syndroms

Laurent Villard, PhD

Aix Marseille Universität, Inserm U1251, Centre de Génétique Médicale de Marseille, Faculté de Médecine de Marseille, Frankreich

DNA, Gene und Proteine: notwendige Konzepte

Das Rett-Syndrom ist eine genetische Erkrankung. Genetische Erkrankungen werden durch das Vorhandensein von Variationen in der Sequenz des DNA-Moleküls verursacht, die in jeder Zelle enthalten sind. Die DNA enthält alle notwendigen Anweisungen, um einen Organismus aufzubauen und leben zu lassen. Jede Anweisung in der DNA wird als Gen bezeichnet. Die Gene selbst werden in mehrere kleinere aufeinanderfolgende DNA-Abschnitte, die sogenannten „Exons“, unterteilt.

In der menschlichen DNA befinden sich etwa 30.000 Gene. Jedes Gen enthält die Anweisungen, einzelne Aminosäuren zu einer Kette von Aminosäuren zusammenzusetzen. Diese wird als Protein bezeichnet. Proteine bilden unseren ganzen Körper, von unseren Muskeln bis zu unserer Haut und von unseren Gelenken bis zu unserem Gehirn.

Die menschliche DNA ist in 23 Chromosomenpaaren ($23 \times 2 = 46$ Chromosomen) enthalten. Die Chromosomenpaare 1 bis 22 sind sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorhanden. Chromosomen, die das Geschlecht bestimmen, sind bei Männern und Frauen unterschiedlich: Männer haben ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom (XY), während Frauen zwei X-Chromosomen (XX) haben. Bei Frauen wird eines der beiden X-Chromosomen durch einen Prozess, welcher X-Chromosom-Inaktivierung genannt wird, ausgeschaltet (siehe unten).

Varianten in der DNA sind dauerhafte Veränderungen im DNA-Molekül. Sie können von den Eltern an die Kinder übertragen werden. Treten die Varianten in einer DNA-Sequenz auf, die ein Protein kodiert, so kann dies unterschiedliche Konsequenzen haben:

1. Eine Aminosäure wird im Protein durch eine andere ersetzt; dies nennt man „missense“ – Variante (auch Missense-Mutation = sinnverändernde Mutation).
2. Eine Aminosäure wird durch eine Anweisung ersetzt, welche die Unterbrechung der Proteinsynthese verursacht. Diese wird als „nonsense“ Variante (= „Unsinnsvariante“) bezeichnet.
3. Verlust oder Gewinn von DNA-Segmenten unterschiedlicher Länge; dies nennt man Deletion bzw. Insertion. Die Konsequenz solcher Deletionen oder Insertionen im Gen nennt man „frameshift“ (Rastermutation; Leserastermutation, Leserasterverschiebung). Dieser verursacht in der Regel eine Unterbrechung der Proteinsynthese.
4. keine Konsequenz (diese Variationen werden als „Polymorphismen“ bezeichnet).

Warum treten Varianten in der DNA auf?

Wenn sich eine Zelle teilt (während der Entwicklung oder beim Erwachsenen), muss sie ihre DNA duplizieren. Dieser Prozess ist besonders komplex und nicht völlig fehlerfrei. Diese Fehler führen zu Varianten im neu synthetisierten DNA-Molekül. Genetiker haben berechnet, dass jedes Neugeborene neue zufällige Varianten trägt, die bei den Eltern nicht vorlagen (sog. „de novo“ Varianten). Darüber hinaus tragen sie auch eine bestimmte Reihe von Varianten, die von ihren Eltern geerbt wurden. Über Generationen hinweg erzeugte dieser Prozess eine enorme Anzahl von Varianten im DNA-Molekül - es sind Hunderttausende von Varianten in der menschlichen DNA bekannt [1]. Die meisten von ihnen verursachen keine Krankheit. Von Zeit zu Zeit tritt jedoch eine zufällige Variation in einem DNA-Segment auf, die die kodierende Sequenz eines Gens so verändert, dass das entsprechende Protein seine normale Funktion (ganz oder teilweise)

verliert. Diese Unterkategorie von Varianten kann eine genetische Erkrankung wie das Rett-Syndrom verursachen.

Gen-Varianten, die das Rett-Syndrom verursachen können

Das Hauptgen, das am Rett-Syndrom beteiligt ist, heißt MECP2. Das Akronym steht für „Methyl-CpG-Bindungsprotein 2“. 1992 wurde das MECP2-Gen erstmals bei Mäusen durch das Labor von Adrian Bird in Schottland identifiziert [2]. Das entsprechende menschliche Gen wurde vier Jahre später identifiziert [3]. Diese Arbeiten wurden ausgeführt, lange bevor entdeckt wurde, dass Varianten in diesem Gen eine genetische Krankheit verursachen. Diese bahnbrechende Entdeckung machte das Labor von Huda Zoghbi im Jahr 1999 [4].

Das MECP2-Gen befindet sich beim Menschen auf dem X-Chromosom. Es besteht aus vier Exons, die für ein Protein mit 486 Aminosäuren kodieren. Das MECP2-Protein ist ein so genannter „transkriptioneller Regulator“, was bedeutet, dass es die Expression von Hunderten von Genen in unserem Genom reguliert. Seine Funktion ist besonders wichtig für die korrekte Funktion des Gehirns [5].

Das CDKL5-Gen (auch STK9 genannt) befindet sich auf dem X-Chromosom. Im Jahr 2004 haben zwei gleichzeitig veröffentlichte Studien Varianten im CDKL5-Gen bei Patienten identifiziert, die klinische Anzeichen von Rett-Syndrom Patienten teilten [6,7]. Das Krankheitsbild der Kinder, die eine Variante des CDKL5-Gens aufweisen, überschneidet sich nur teilweise mit dem des klassischen Rett-Syndroms [8]. Mehrere Autoren stellen die Klassifizierung der Patienten mit CDKL5-Mutation in der Gruppe der „Rett-Syndrom“ Patienten in Frage. Sie sind vielmehr der Meinung, dass diese Kinder an einer anderen Krankheit leiden [9].

Die Beteiligung des FOXP1-Gens bei einer Variante des Rett-Syndroms wurde 2008 veröffentlicht [10], durch die Beschreibung von Kindern mit der sogenannten „angeborenen“ Form (auch „kongenitalen“ Variante) des Rett-Syndroms. Die Varianten in CDKL5 oder FOXP1 sind eine seltene Ursache des Rett-Syndroms und der klinische Phänotyp dieser Patienten unterscheidet sich etwas von dem der klassischen Rett-Syndrom-Patienten.

Die Sätze „Rett-Syndrom-Gen“ oder „meine Tochter hat das Gen für Rett-Syndrom“ sind irreführend. Ein „Rett-Syndrom-Gen“ existiert nicht. Es gibt Varianten, die das Rett-Syndrom verursachen, wenn sie in bestimmten Genen auftreten. „Normale“ Kopien von Genen verursachen keine Krankheit. Die Gene MECP2, CDKL5 und FOXP1 sind in jedem Individuum vorhanden und kodieren ein Protein, das eine oder mehrere Funktionen erfüllt.

Warum sind Rett-Syndrom-Patienten fast immer weiblich?

Varianten in der DNA treten zufällig auf, wenn sich Zellen teilen (siehe oben). Spermien werden im Laufe des Lebens von männlichen Individuen in Milliardenhöhe produziert. Das bedeutet Milliarden von DNA-Kopien und Milliarden von Möglichkeiten für eine krankheitsverursachende Variation. Daher ist das Risiko eine Variante zu erhalten, die eine genetische Erkrankung verursacht, in den Samenzellen viel höher als in den weiblichen Eizellen. Da Väter ihr Y-Chromosom an ihren Sohn weitergeben (und nicht ihr X-Chromosom), können sie eine MECP2-Variation nicht an einen Sohn übertragen. Dies erklärt wahrscheinlich, warum die Mehrheit der Fälle von Rett-Syndrom weiblich ist. Es gibt männliche Patienten mit einer genetischen Erkrankung, die durch eine Variante des MECP2-Gens verursacht wird. Ihre Erkrankung unterscheidet sich jedoch deutlich vom Rett-Syndrom und reicht von einer sehr schweren tödlichen Enzephalopathie bis hin zu einer leichten geistigen Behinderung. Diese Fälle sind im Vergleich zu weiblichen Fällen des Rett-Syndroms extrem selten.

Inaktivierung des X-Chromosoms

Das Phänomen der X-Inaktivierung spielt beim Rett-Syndrom eine wichtige Rolle. Bei allen Frauen findet eine Inaktivierung des X-Chromosoms statt. Eines der beiden X-Chromosomen ist

stummschaltet und trägt daher nicht zur Produktion von Proteinen der darin enthaltenen Gene bei [11]. Der Prozess der X-Inaktivierung erfolgt früh während der Entwicklung des weiblichen Embryos, tritt zufällig auf und kann das Chromosom X1 oder X2 einer bestimmten Zelle betreffen. Im Durchschnitt drücken bei einer Frau 50% der Zellen X1 und 50% der Zellen X2 aus. Es wird ein „Mosaik“ von Zellen sein, die das eine oder andere X-Chromosom abbilden (aber niemals beide gleichzeitig in einer Zelle). Beim Rett-Syndrom, wenn eine pathogene Variante im MECP2-Gen vorliegt, trägt ein einziges X-Chromosom diese Variante (das Kind wird als „heterozygot“ bezeichnet, d.h. es besitzt unterschiedliche Anlagen in Bezug auf das genetische Merkmal). Wenn sich die Variation auf dem zum Ausdruck kommenden X-Chromosom befindet, ist die Zelle „krank“. Wenn sich die Variation auf dem inaktiven X-Chromosom befindet, ist die Zelle normal. Daher sind Rett-Syndrom Frauen ein Mosaik aus kranken und normalen Zellen.

In Bezug auf die Population gesunder Frauen variiert der Prozentsatz der X-Chromosomen-Inaktivierung von Frau zu Frau vom erwarteten 50:50 Verhältnis bis >90:10 bei 7% der Frauen unter 25 Jahren [12].

Der Prozentsatz „normaler“ Zellen im Vergleich zu „kranken“ Zellen bei einer Rett-Syndrom-Patientin hat sicherlich einen Einfluss auf die Schwere des klinischen Erscheinungsbildes. Das X-Inaktivierungsprofil wird nicht von Müttern an Töchter übertragen.

Wiederholungsrisiko

Die überwiegende Mehrheit der Fälle von Rett-Syndrom wird durch de novo-Varianten verursacht. Das bedeutet, dass die Eltern des betroffenen Kindes nicht Träger der krankheitsverursachenden Variante sind. In diesem Zusammenhang ist das Wiederholungsrisiko gering und entspricht dem Risiko der allgemeinen Bevölkerung, eine krankheitsverursachende MECP2-Variation aufzuweisen (0,43 bis 0,71 pro 10.000 Frauen [13]).

Es gibt zwei äußerst seltene Gegebenheiten, in denen ein Wiederauftreten beobachtet werden konnte. Im ersten Fall ist die Variante in mehr als einem Gameten (Eizelle oder Sperma) eines Elternteils vorhanden (dies wird als „Keimmosaik“ bezeichnet). Im zweiten Fall trägt die Mutter eine krankheitsverursachende Variante im MECP2, während gleichzeitig das X-Chromosom, welches diese Variante trägt, vollständig inaktiviert ist. Das „krankheitsverursachende“ Chromosom ist bei der nicht betroffenen Mutter stillgelegt, kann aber an betroffene Kinder, einschließlich männliche, weitergegeben werden.

Diese beiden äußerst seltenen Umstände können durch Genlabore leicht aufgefangen werden, wenn bei einem betroffenen Kind eine krankheitsverursachende Variante festgestellt wurde, und bei Bedarf kann eine genetische Beratung oder pränatale Diagnose vorgeschlagen werden. Hier ist zu erwähnen, dass das Risiko, in diesen beiden Konstellationen ein zweites betroffenes Kind zu bekommen, viel geringer ist als das Risiko, den Fötus nach einer Amniozentese zu verlieren.

Eine Beratung durch einen Genetiker ist notwendig, um diese Fragen zu diskutieren, da alle individuellen Situationen und Erfahrungen unterschiedlich sind und eine spezifische Beratung erforderlich ist.

Gentherapie

Die Funktion des MECP2-Gens ist nicht vollständig verstanden. Daher könnte sich die Wiederherstellung der normalen Funktion der Prozesse zur "Heilung" des Rett-Syndroms als schwierig erweisen. Eine alternative therapeutische Strategie könnte darin bestehen, die krankheitsverursachende Version von MECP2 durch eine normale Version zu ersetzen. Dieses Gentherapie-Protokoll würde die normale Kopie des Gens an die Zellen des Patienten liefern. Da das Rett-Syndrom im Wesentlichen eine Erkrankung des Gehirns ist, wären Gehirnzellen die Angriffsziele. Zu diesem Zweck verwenden Wissenschaftler sogenannte adeno-assoziierte Viren (AAVs), welche dahingehend modifiziert wurden, um eine Trojaner-Strategie zu erreichen.

Viren werden unschädlich gemacht, indem ihre virale DNA entfernt und durch die MECP2-Kodierungssequenz ersetzt wird. Diese Strategie wird mit ermutigendem Erfolg in Tiermodellen des Rett-Syndroms getestet [14-17]. Bis zum Einsatz des gleichen Gentherapie-Protokolls bei menschlichen Patienten ist es jedoch noch ein langer Weg.

Literaturverzeichnis

- [1] Lek, M., et al. (2016). *Nature*. 536:285-291.
- [2] Lewis, J. D. et al. (1992). *Cell*. 69, 905-914.
- [3] D'Esposito, M. et al. (1996). *Mamm Genome*. 7:533-535.
- [4] Amir, R. E. et al. (1999). *Nat. Genet*. 23:185-188.
- [5] Shah, R. R. & Bird, A. P. (2017). *Genome Med*. 9:17.
- [6] Tao, J. et al. (2004). *Am. J. Hum. Genet*. 75:1149-1154.
- [7] Weaving, L. S. et al. *Am. J. Hum. Genet*. 75:1079-1093.
- [8] Bahi-Buisson, N. et al. (2008). *Brain*. 131:2647-2661.
- [9] Fehr, S. et al. (2013). *Eur J Hum Genet*. 21:266-273.
- [10] Ariani, F. et al. (2008). *Am J Hum Genet*. 83:89-93.
- [11] Galupa, R. & Heard, E. (2015). *Curr Opin Genet Dev*. 31:57-66.
- [12] Sharp, A., Robinson, D. & Jacobs, P. (2000). *Hum Genet*. 107:343-349.
- [13] Bienvenu, T., et al. (2006). *Pediatr Neurol*. 34:372-375.
- [14] Gadalla, K. K. et al. (2013). *Mol Ther*. 21:18-30.
- [15] Garg, S. K. et al. (2013). *J Neurosci*. 33:13612-13620.
- [16] Matagne, V. et al. (2017). *Neurobiol Dis*. 99:1-11.
- [17] Sinnett, S. E. et al. (2017). *Mol Ther Methods Clin Dev*. 5:106-115.