Neue neurologische Krankheit entdeckt

Mithilfe von Exom- und Genomsequenzierungen haben Forschende des Universitätsklinikums Tübingen die genetischen Ursachen einer seltenen Erkrankung aufgeklärt, die schon im Säuglingsalter zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen führt. Durch die nachgewiesenen Genveränderungen kommt es zu einer fehlerhaften Synthese von Selenoproteinen im gesamten Körper. Diese sind essenziell für die Zellfunktion, insbesondere im Nervensystem. Die Erstbeschreibung der neuen Erkrankung aus der Gruppe der Selenopathien ermöglicht es, weitere Betroffene zu diagnostizieren. Das verbesserte Verständnis der Erkrankung ist die Grundlage für künftige Forschung und für eine Therapieentwicklung.

Entwicklungsverzögerung, Spastik, Ataxie oder komplexe epileptische Anfälle: Wenn ein Kind solche Symptome zeigt, möchten Eltern die Ursache für diese schweren neurologischen Beeinträchtigungen möglichst schnell erfahren. Allerdings kann bei mehr als der Hälfte der Betroffenen keine genetische Diagnose gestellt werden. Zum einen, weil technische Möglichkeiten die Aussagekraft von genetischen Tests einschränken. Zum anderen, weil für viele Krankheitsbilder die verantwortlichen Krankheitsgene noch unbekannt sind.

Mithilfe von Exom- und Genomsequenzierungen haben Forschende des Universitätsklinikums Tübingen in einer internationalen Zusammenarbeit jetzt den Zusammenhang zwischen DNA-Veränderungen und Krankheitssymptomen bei neun Patientinnen und Patienten aufgedeckt, die schon seit dem Säuglingsalter die Erkrankung haben. „Bei den Patientinnen und Patienten konnten wir krankheitsverursachende DNA-Varianten im EEFSEC-Gen nachweisen. Dieses Gen ist bislang beim Menschen noch nicht mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht worden“, erklärt PD Dr. Tobias Haack, stellvertretender Ärztlicher Direktor des Instituts für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik.

Antwort nach diagnostischer Odyssee

Durch die Veränderung kommt es zu einer fehlerhaften Synthese der Selenoproteine im gesamten Körper. Diese sind essenziell für die Zellfunktion, insbesondere im Nervensystem. Selenoproteine spielen aber auch für den Hormonhaushalt der Schilddrüse eine wichtige Rolle; oder für die Reduktion oxidativen Stresses. Von dem fehlerhaft produzierten Protein leitet sich der Name der neuen Krankheit ab: EEFSEC-Defizienz, eine Selenopathie. Diese zeigt sich oft von Geburt an, beispielsweise durch einen kleineren Kopfumfang, Entwicklungsverzögerungen sowie einen Mangel an Muskelspannung. Einige Betroffene erreichen keine grundlegenden motorischen oder sprachlichen Fähigkeiten.

Eine Diagnose, das heißt einen Namen für die bisher noch unbekannte Erkrankung zu finden, bedeutet für die meisten Familien und ihre Kinder eine Erleichterung. Viele von ihnen haben eine jahrelange diagnostische Odyssee hinter sich, ohne eine Antwort auf die Frage zu erhalten, was ihr Kind hat. Durch eine Diagnose gibt es nun Hoffnung, langfristig an einer Therapie zu forschen. Doch hierfür müssen mehr Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung diagnostiziert und untersucht werden.

„Betroffene Familien aus der ganzen Welt können sich bei uns melden“

Im nächsten Schritt werden die Forschenden Biomarker und Diagnosetests entwickeln, die Kliniken weltweit anwenden können, um Patientinnen und Patienten zu testen. „Je größer der Datensatz ist, desto besser können wie diese Selenopathie erforschen“, erklärt die Wissenschaftlerin Dr. Lucia Laugwitz, die die Patientinnen und Patienten mit Selenopathie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin betreut. Dazu könnten Forschungskooperationen und das Teilen genetischer Daten über internationale Plattformen beitragen. „Betroffene Familien aus der ganzen Welt können sich bei uns melden“, betont Laugwitz. Diese Selenopathie besser zu verstehen ist eine wichtige Voraussetzung, um ein Medikament zu entwickeln. Potenzielle Ansätze könnten Antioxidantien oder Ferroptose-Inhibitoren sein, um Schäden am Nervensystem zu minimieren.

Forschung beginnt mit Beobachtung

Forschungsprozesse wie diese beginnen häufig in der Klinik, oftmals mit der Beobachtung ungewöhnlicher Symptome und dem Verdacht auf eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung. Durch umfassende Untersuchungen wie der Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms kann bei manchen Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Wochen eine genetische Diagnose gesichert werden. Bei etwa der Hälfte bleibt die Ursache jedoch zunächst unklar, beispielsweise weil das zugrunde liegende Krankheitsgen noch nicht als solches erkannt und beschrieben worden ist. Mit statistischen oder hypothesengeleiteten Ansätzen können sich bei einem Teil der Betroffenen in einer erweiterten Auswertung aber Hinweise auf sogenannte „Kandidatengene" ergeben. Über internationale Kooperationen können bei diesen sehr seltenen Krankheitsbildern oftmals weitere Familien mit demselben Gendefekt und ähnlichen klinischen Merkmalen identifiziert werden. In der weiteren Aufarbeitung kann beispielsweise in Zell- oder Tiermodellen untersucht werden, wie diese Genveränderungen die Funktion von Proteinen beeinträchtigen, um den Krankheitsmechanismus besser zu verstehen.

Publikation:

Laugwitz et al., EEFSEC Deficiency: A Selenopathy with Early Onset Neurodegeneration, DOI: 10.1016/j.ajhg.2024.12.001, Link: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929724004439

Pressemitteilung

07.01.2025
Quelle: Universitätsklinikum Tübingen

Weitere Informationen

Dr. Lucia Laugwitz
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderheilkunde III – Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie, Endokrinologie, Sozialpädiatrie

PD Dr. Tobias Haack
Stellvertretender Ärztlicher Direktor
Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik
Zentrum für Seltene Erkrankungen

- Zentrum für seltene Erkrankungen Tübingen
- Universitätsklinikum und medizinische Fakultät Tübingen