

## Genetische Varianten als Ursache entdeckt

**Neuronale Entwicklungsstörungen betreffen weltweit Millionen Menschen. Für viele dieser Erkrankungen sind genetische Ursachen bekannt, für rund die Hälfte sind sie noch völlig unklar. Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Christel Depienne vom Institut für Humangenetik der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und der Universitätsmedizin Essen hat nun eine Vielzahl von Mutationen in kleinen nukleären RNAs (snRNAs) als genetische Ursache identifiziert. Diese snRNAs sind wichtiger Bestandteil des sogenannten „Spleißosoms“, welches einen wichtigen Baustein in der korrekten Verarbeitung genetischer Information darstellt.**

„Unsere [Studie](#) ist ein Meilenstein in der Erforschung genetisch bedingter Entwicklungsstörungen“, betont Prof. Dr. Christel Depienne, Professorin für Molekulargenetik neurogenetischer Entwicklungsstörungen. „Sie liefert die Grundlage für verbesserte Diagnosemöglichkeiten und die genetische Beratung bei zukünftigen Schwangerschaften und liefert auch neue Ansätze für die Entwicklung therapeutischer Strategien.“

Die Studie, veröffentlicht in *Nature Genetics*, basiert auf der Analyse von mehr als 23.000 Patient:innen mit seltenen Erkrankungen\*. Sie zeigt, dass in etwa 0,5 % der Fälle Mutationen im snRNA-Gen *RNU4-2* vorliegen und zum sogenannten ReNU-Syndrom führen, einer seltenen neurologischen Entwicklungsstörung. Insgesamt wurden 145 neue Fälle mit (wahrscheinlich) krankheitsverursachenden genetischen Varianten in *RNU4-2* identifiziert. Weitere 21 Patient:innen wiesen Veränderungen in den eng verwandten snRNA-Genen *RNU5B-1* und *RNU5A-1* auf, die ebenfalls mit neuronalen Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht werden. Die meisten dieser Genveränderungen traten spontan auf, das heißt, sie waren bei den Eltern nicht vorhanden, sondern sind bei den betroffenen Kindern neu entstanden - vor allem auf dem mütterlichen Erbgut. „Je nachdem, wo genau die Mutation im Gen liegt, unterscheiden sich der Schweregrad und die Ausprägung der Symptome deutlich“, erklärt Prof. Depienne.

Zusätzliche Erkenntnisse lieferten Teams der Universitätskliniken Nantes (Dr. Benjamin Cogne) und Rouen (Dr. Camille Charbonnier), die biologische Marker im Blut identifizierten, wie Veränderungen in RNA-Profilen und epigenetischen Signaturen, die weitere Hinweise auf die Art der Erkrankung geben können und zukünftig auch bei atypischen Verläufen eine präzisere Diagnostik ermöglichen könnten.

Einen weiteren zentralen Beitrag leistete das Team um Dr. Clément Charenton (IGBMC, Straßburg), der gemeinsam mit klinischen Partner:innen die molekularen Mechanismen zwischen Genmutation, zellulärer Funktion und klinischem Phänotyp untersuchte.

\* Die Daten stammen unter anderem aus dem französischen Sequenzierungsprogramm „Plan France Médecine Génomique 2025“ sowie von internationalen Partnern, darunter Genomics England, das Broad Institute (USA), Care For Rare Canada und das Undiagnosed Diseases Network Australia.

### **Originalveröffentlichung:**

Dominant variants in major spliceosome U4 and U5 small nuclear RNA genes cause neurodevelopmental disorders through splicing

disruption: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40379786/>