

Neu entdeckte genetische Ursache gibt Familien mit seltenen Entwicklungsstörungen Hoffnung auf Diagnose

Für manche Familien bleibt lange unklar, warum sich ihr Kind nicht wie erwartet entwickelt. Forschende des Leibniz-Instituts für Neurobiologie (LIN) in Magdeburg haben nun eine genetische Ursache für eine bislang ungeklärte Entwicklungsstörung entdeckt. Die Forschenden zeigen, dass Veränderungen im Gen NPTN die Funktion von Nervenzellen beeinträchtigen können. Betroffene Kinder zeigen Entwicklungsverzögerungen, häufig Autismus und teilweise Epilepsie. Für Familien mit ähnlichen bislang ungeklärten Fällen kann die Entdeckung ein wichtiger Schritt sein, um eine genetische Ursache zu finden. Die Studie wurde jetzt im Fachjournal Genome Medicine veröffentlicht.

Acht Kinder, ein gemeinsamer genetischer Auslöser

Das internationale Forschungsteam untersuchte acht Kinder, bei denen bislang keine eindeutige Ursache für ihre Entwicklungsstörungen gefunden worden war. Bei allen entdeckten die Forschenden Veränderungen im Gen NPTN. Alle Kinder zeigten Entwicklungsverzögerungen oder Einschränkungen ihrer geistigen Entwicklung. Sieben von ihnen hatten eine Autismusdiagnose. Einige entwickelten zusätzlich Epilepsie, verloren bereits erworbene Sprachfähigkeiten oder zeigten Auffälligkeiten bei Bewegung und Schlaf.

Besonders auffällig war: Bei allen Kindern entstand die Genveränderung spontan während der frühen Entwicklung, das heißt, sie wurde nicht von den Eltern vererbt.

Bisher galt NPTN lediglich als sogenanntes Verdachtsgen. Forschende vermuteten einen möglichen Zusammenhang mit Erkrankungen, konnten diesen aber noch nicht belegen. Die neue Studie zeigt nun, dass Veränderungen dieses Gens tatsächlich eine Ursache für neurologische Entwicklungsstörungen und Autismus sein können.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass Neuroplastin eine wichtige Aufgabe im Gehirn erfüllt. Wenn dieses Protein verändert oder nicht in ausreichender Menge vorhanden ist, können Nervenzellen Signale nicht mehr richtig verarbeiten“, sagt Priv. Doz. Dr. rer. nat. habil. Dirk Montag vom LIN.

Wie Veränderungen im Gen NPTN die Gehirnentwicklung stören

Das Gen NPTN enthält die Bauanleitung für das Protein Neuroplastin. Dieses Protein hilft Nervenzellen dabei, ihren Calcium-Haushalt zu regulieren. Calcium ist für die Kommunikation zwischen Nervenzellen entscheidend: Es ermöglicht, dass Signale weitergegeben und verarbeitet werden.

Die Forschenden konnten zeigen, dass verändertes Neuroplastin diese Aufgabe nicht mehr zuverlässig erfüllt. Dadurch funktionieren bestimmte Calcium-Pumpen, sogenannte PMCA-Pumpen, schlechter. Diese Pumpen entfernen überschüssiges Calcium aus den Zellen. Bleibt Calcium länger aktiv als normal, kann die Signalverarbeitung in Nervenzellen gestört und die Entwicklung neuronaler Netzwerke beeinträchtigt werden.

Zell- und Tiermodelle bestätigen den Zusammenhang

Um die Auswirkungen der Genveränderungen besser zu verstehen, kombinierten die Forschenden genetische Analysen mit Experimenten in Zellkulturen sowie Tiermodellen.

In Nervenzellen beobachteten sie deutlich veränderte Calcium-Signale. Im Mausmodell führte bereits eine Halbierung der Neuroplastin-Menge dazu, dass fast die Hälfte der wichtigen Calcium-Pumpen im Gehirn fehlte. Mäuse mit weniger Neuroplastin zeigten zudem ein geringeres Interesse an Sozialverhalten. Auch Experimente mit Fruchtfliegen bestätigten, dass Veränderungen im Neuroplastin die Funktion des Proteins beeinträchtigen.

„Die Stärke dieser Studie liegt darin, dass wir klinische Beobachtungen direkt mit molekularen Mechanismen verbinden konnten“, hebt Dirk Montag hervor.

Neue Erkenntnisse für Diagnostik und Forschung

Die Ergebnisse schaffen eine Grundlage, um ähnliche Fälle künftig besser genetisch zu erkennen. Für betroffene Familien kann eine bekannte genetische Ursache ein wichtiger Schritt zu einer gesicherten Diagnose und einer besseren Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs.

Auch für die weitere Forschung ist die Entdeckung relevant. Die Forschenden wollen nun untersuchen, wie sich die gestörten Calcium-Signalwege beeinflussen lassen und welche Rolle der Zeitpunkt möglicher Eingriffe spielt.

Noch ist weitere Forschung nötig. Die Zahl der bislang bekannten Fälle ist mit acht Kindern klein. Dennoch liefert die Studie einen wichtigen Ausgangspunkt, um seltene Entwicklungsstörungen und ihre Ursachen besser zu verstehen.

Projektpartner

- Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN), Magdeburg
- Universität Leipzig
- George Washington University
- Internationale klinische Partner aus Europa und den USA

Förderhinweis

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, 526008379), den China Scholarship Council, das Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), die National Institutes of Health (NIH), Powered@NLHPC, HPC OCÉANO, die U.S. Health Resources and Services Administration, die Dutch Organisation for Health Research and Development (ZON-MW) sowie das European Reference Network ERN-ITHACA.

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1186/s13073-026-01699-7>