

## Ursache der idiopathischen Skoliose im Erbgut?

Artikel in Nature Communications (2018)9:4171, DOI: 10.1038/s41467-018-06705-0:

Gabe Haller et al: A missense variant in SLC39A8 is associated with severe idiopathic scoliosis

Der Titel dieser Publikation in der renommierten wissenschaftlichen Zeitschrift *Nature Communications* bedeutet: Eine Punktmutation (Veränderung eines bestimmten Gens (SLC39A8)) ist vergesellschaftet mit der Veränderung eines Proteins (Eiweiß, Enzym) im Körper, das wiederum dessen Funktionen verändert und hierdurch die Entstehung einer idiopathischen Skoliose verursacht sein soll.

### Vorbemerkung

Die Ursache der idiopathischen Skoliose ist nach wie vor unbekannt, obgleich zahlreiche Publikationen und die Zwillingsforschung eine familiäre Häufung und damit erbliche Faktoren nahelegen konnten. Die Molekulargenetik und die Gentechnologie, die Tumorzellen auf deren Eigenschaften und Einwirkungsmöglichkeiten erforschen und das menschliche Erbgut und dessen Folgen auf Krankheitsentstehungen untersuchen, haben in den letzten Jahren enorme Fortschritte vorzuweisen. Daher ist es naheliegend, dass auch der bislang unbekannteren Ursache der idiopathischen Skoliose mittels Untersuchung des Erbgutes betroffener Menschen nachgegangen wird.

### Zusammenfassung

Die ermittelte zweifach häufigere Vergesellschaftung einer Genvariante (an einem einzigen Punkt des Erbgutes) mit dem Vorliegen einer Skoliose ist ein starker Hinweis darauf, dass diese Veränderung mit der Skoliose-Entwicklung zusammen hängt. Inwieweit weitere Varianten an anderen Gen-Orten eine Bedeutung haben, ist unklar. Die ermittelte Genvariante führt zur Produktion eines veränderten Enzyms (Eiweiß), welches die Aufnahme von Mangan in die Körperzellen unzureichend bewerkstelligt. Diese Manganaufnahme ist u.a. wichtig für die Knorpel- und Knochenentwicklung. Zudem beeinflusst dieser Gen-Ort weitere Merkmale, wie z.B. Blutdruck, Körpergewicht (BMI) und Cholesterinspiegel im Blut. Da Manganmangel auch die Entwicklung anderer Gewebe des Körpers beeinträchtigt, sollen zukünftige Studien zeigen, inwieweit diese Störungen zusammen mit Wirbelsäulenverkrümmungen vorkommen. Der tierexperimentelle Teil der vorliegenden Studie hat gezeigt, dass bei der Fortpflanzung Gen-veränderte Fische in einem hohen Prozentsatz Wirbelsäulenfehlbildungen hatten. Die Studie kann nicht beantworten, warum sich die idiopathische Skoliose beim Menschen vornehmlich in der Adoleszenz entwickelt, zumal die beim Zebrafisch festgestellten Abnormitäten in Blockwirbeln und Wirbelfehlformen bestanden, die gerade nicht zur idiopathischen Skoliose gehören. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dahingehend zu interpretieren, dass man der Lokalisation der genetischen Ursache der idiopathischen Skoliose einen Schritt näher gekommen ist, ohne dass im Einzelfall eine bestimmte Genvariante zuverlässig einer Skoliose-Entstehung zugeordnet werden kann. Deswegen ist auch der mögliche Therapieansatz einer

vorbeugenden Manganzufuhr zur Vermeidung einer idiopathischen Skoliose z.Z. sicher voreilig, zumal bei ausgewogener Ernährung ein Manganmangel ausgeschlossen ist, die Möglichkeit einer Vergiftung des nur in sehr geringen Mengen vom Körper benötigten Mangan (Spurenelement) besteht und die in Diskussion stehende Wirkung einer medikamentösen Manganzufuhr beim Menschen noch nicht untersucht ist.

Detaillierte Informationen

**Wissensstand.** Die Studie geht von der Annahme aus, dass Entstehung und Progression der idiopathischen Skoliose durch veränderte Gene verursacht sind; einige angegebene genetischen Studien gaben bisher Hinweise auf solche Genvarianten. Gene sind dabei Abschnitte auf einer strangförmigen chemischen Struktur im Kern jeder Zelle (DNA, Doppelhelix), die jeweils die Bildung von Eiweißstoffen mit ihrerseits speziellen Funktionen bestimmen, z.B. das Hormon Insulin für die Aufnahme von Zucker in die Zellen. Die bei den einzelnen Menschen unterschiedliche Beschaffenheit dieser Abschnitte beeinflusst damit die Funktionsfähigkeit dieser Eiweißstoffe. Der Mensch hat ca. 23.000 Gene dieser Art. Die Gesamtheit aller Gene nennt man Genom. Die Genom-Sequenzierung ist eine komplizierte technische Untersuchung des Erbgutes eines Menschen (aus Blut oder Speichel). Für einen bestimmten Gen-Ort können die Genvarianten verschiedener Menschen bestimmt werden. Man ermittelt zunächst den Gen-Ort, an dem sich Gesunde und Kranke unterscheiden und stellt dann fest, welche Varianten sehr häufig bei Kranken und sehr selten bei Gesunden vorkommen, womit statistisch eine Assoziation der Krankheit mit bestimmten Varianten ermittelt und die Annahme einer Beziehung zu der körperlichen Auffälligkeit (Krankheit) gerechtfertigt ist.

**Untersuchung.** 457 nicht verwandte „Euro-Amerikaner“ mit idiopathischer Skoliose und 987 „Euro-Amerikaner“ als Vergleichsfälle wurden einer Exom-Sequenzierung (Erbgut-Analyse) unterzogen. 2 Varianten des SLC39A8-Gens hatten eine statistisch signifikante Assoziation mit den bestehenden Skoliose-Fällen. Bei den Vergleichsfällen waren diese Varianten also viel weniger häufig zu finden. Zur Bestätigung dieses Befundes wurde eine weitere unabhängige Gruppe von 841 „Euro-Amerikanern“ mit Skoliosen (20-104° Cobb) mit 1095 Vergleichsfällen hinsichtlich einer der beiden Varianten (rs13107325) verglichen; hochsignifikant war diese Variante bei den Skoliotikern zweimal so häufig vorhanden.

In einer Labor-Untersuchung menschlicher Zellen wurden „Gen-Wildtypen“ (in der allgemeinen Bevölkerung verbreitete Gen-Typen) mit Zellen mit der Genvariante hinsichtlich der Fähigkeit zur Eisen-, Zink- und Manganaufnahme verglichen; nur bei den Zellen mit der Genvariante war die Manganaufnahme hochgradig verringert.

In einer weiteren Untersuchung wurde das veränderte SLC39A8-Gen bei der Befruchtung in das Erbgut von Zebrafischen (in der Forschung genutzte Fischart) eingebracht. 9 Monate nach der Befruchtung zeigten ca. 75 % der entstandenen Fische Blockwirbel, Wirbelsäulenverkrümmungen und –verkürzungen im Vergleich zu ca. 10 % der Fische, die ein so nicht verändertes Erbgut hatten. Zudem hatten die veränderten Fischlarven 4 Tage nach der Befruchtung eine verringerte Bewegungsaktivität und Schreckempfindlichkeit im Vergleich zu unveränderten Fischen; eine 24-stündige Manganzufuhr behob diese Auffälligkeiten.

**Professor Dr. med. Johannes Giehl**

Tübingen