



Punktmutationen und Deletionen bei spinocerebellären Ataxien

Dagmar Nolte und Ulrich Müller

Zusammenfassung

Die autosomal dominant vererbten spinocerebellären Ataxien (SCAs) zeichnen sich neuropathologisch durch Kleinhirn- und häufig Hirnstammatrophie sowie klinisch durch Ataxie, Dysarthrie, oft in Assoziation mit weiteren neurologischen Auffälligkeiten aus. Heute (Oktober 2006) sind 27 genetisch unterschiedliche Formen von SCAs bekannt. Das Krankheitsgen wurde bei 14 Formen identifiziert. Während neun SCAs eine dynamische Mutation (meist Wiederholung des Trinukleotids CAG) zugrunde liegt, finden sich bei fünf Formen (SCA4, 5, 13, 14, 27) Punktmutationen und kleine Deletionen in den entsprechenden Krankheitsgenen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die molekularen Grundlagen der SCAs 4, 5, 13, 14 und 27. Gemeinsam ist diesen SCAs eine starke Expression der Krankheitsgene in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns. Weiter spielen diese Gene eine wichtige Rolle bei der Regulation des Membranpotentials und/oder der Signaltransduktion. Bei SCA13 ist ein spannungsabhängiges Kaliumkanalgen (KCNC3) mutiert und bei SCA27 ist FGF14 verändert, welches mit spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen interagiert. Das bei SCA5 mutierte Gen kodiert für β III-Spektrin, welches stabilisierend auf Membranproteinen, insbesondere den Purkinje-Zell-spezifischen Glutamat-Transporter wirkt. Bei SCA14 kommt der Proteinkinase C γ eine wichtige Funktion bei der transmembranösen Signalübertragung zu. Die normale und abnormale Funktion des bei SCA4 veränderten Gens PLEKHG4 ist noch nicht bekannt.

Abstract

Point mutations and deletions in spinocerebellar ataxias.

Cerebellar and brainstem atrophy are the neuropathological hallmarks of autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCAs). The SCAs are clinically characterized by ataxia and dysarthria that are frequently associated with additional neurologic signs and symptoms. To date (October 2006) 27 genetically different forms of ataxia have been described. The disease gene has been identified in 14 SCAs. While nine forms are caused by dynamic mutations (frequently CAG repeat expansions) within the disease gene, point mutations and small deletions have been identified in five (SCA4, 5, 13, 14, 27). This article reviews the molecular basis of SCAs 4, 5, 13, 14, and 27. In all five forms the respective disease genes are strongly expressed in cerebellar Purkinje cells. Furthermore, these genes play an important role in regulation of membrane potentials and/or signal transduction. A voltage-gated potassium channel gene (KCNC3) is mutated in SCA13; The gene coding for FGF14, a polypeptide interacting with Na⁺ channels, is altered in SCA27; and in SCA5 the gene coding for spectrin, a stabilizer of membrane proteins, is mutated. PRKCG which is mutated in SCA14 and codes for protein kinase C γ plays an important role in transmembrane signal transduction. The normal and abnormal function of PLEKHG4 that is altered in some cases of SCA4 is not yet known.

Key words: Spinocerebellar ataxia; SCA4; SCA5; SCA13; SCA14; SCA27

Voltage gated potassium channel; spectrin; FGF14; Protein kinase C γ

Einleitung

Der Begriff spinocerebelläre Ataxie (spinocerebellar ataxia, SCA) bezeichnet eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe autosomal dominant vererbter Ataxien, denen neuropathologisch Kleinhirn- und häufig Hirnstammatrophien gemeinsam sind. Klinisch finden sich außer Ataxie oft weitere neurologische Zeichen und Symptome wie

Tremor, Dystonie, Chorea, Myoklonus, Epilepsie und kognitive Störungen. Versuche, zerebelläre Ataxien basierend auf dem Phänotyp zu klassifizieren, beispielsweise durch die Beteiligung weiterer neuronaler Systeme, oder das zusätzliche Auftreten einer Retinopathie, waren wegen erheblicher klinischer Überlappungen der verschiedenen Formen nicht erfolgreich. In einem visionären Editorial betonte der Neurologe Roger Rosenberg

1990, dass bei autosomal dominant vererbten Ataxien allein eine Klassifikation basierend auf dem Genotyp erfolgreich sein kann. Mit fortwährend rasanter werdender Geschwindigkeit sind seit der genetischen Kartierung (mapping) des ersten Genlocus bei einer dominant vererbten Ataxie im Jahr 1974 (Locus im kurzen Arm von Chromosom 6 bei spinocerebellärer Ataxie 1; Yakura et al. 1974), insbesondere während der letzten 15 Jahre immer mehr Loci bei SCAs identifiziert worden. Heute, d.h. im Oktober 2006, sind 27 Loci, die mit SCA1 bis SCA8 und SCA10-SCA28 bezeichnet werden, beschrieben. Das Vorkommen einer SCA9 ist unklar. Bei 14 SCAs ist darüber hinaus das mutierte Gen bekannt.

Neun SCAs liegt die Expansion kurzer DNA-Wiederholungen, meist von Trinukleotiden mit der Basenabfolge CAG im Krankheitsgen zugrunde (s. Tabelle 1). Die Expansion der für die Aminosäure Glutamin kodierenden CAG-Triplets führt im Genprodukt zu einer Funktionsstörung, die mit intrazellulärer Aggregatbildung des Proteins einhergeht. Solche Aggregate finden sich bei allen durch Polyglutaminexpansionen verursachten SCAs. Bei SCA6 führt die CAG-Expansion in der α 1A-Untereinheit des P/Q-Kalziumkanals zu einer Störung der Kanalfunktion (Ophoff et al. 1996; Zhuchenko et al. 1997). Bei SCA12 liegt die CAG-Expansion in der nicht-translatierten 5' Region eines Gens (PPP2R2B), das für eine Untereinheit der hirspspezifischen Serin/Threonin-Proteinphosphatase PP2A kodiert (Holmes et al. 1999). Der Mechanismus, der zur Funktionsstörung von PPP2R2B durch die Expansion führt, ist nicht bekannt. Ein Mechanismus auf Ebene der Regulation der Transkription ist jedoch nicht unwahrscheinlich. Auch die Pentanukleotid (ATTCT)-Wiederholung bei SCA10 findet sich in einer nicht-kodierenden Region, in Intron 9 des Krankheitsgens ATXN10 (Matsuura et al. 2000). Mit bis zu 4500 Wiederholungen zählt diese zu den längsten bekannten pathologischen Mikrosatellitenexpansionen. Während auch hier der molekulare Pathomechanismus nicht bekannt ist, ist eine Störung der Transkription oder des Spleißens zu diskutieren. Bei SCA8 schließlich wurde zunächst die Expansion des Trinukleotids CTG innerhalb eines Transkriptes ohne offensichtlichen Leserahmen gefunden (Koob et al. 1999). Über den molekularen Pathomechanismus konnte nur spekuliert werden. Vor wenigen Monaten wurde jedoch ein Gegenstrangtranskript entdeckt, welches in ein Polyglutamin-Peptid ohne andere flankierende Aminosäuren translatiert wird und den Pathomechanismus, z.B. durch pathologische intrazelluläre Ag-



Tab.1: SCA-Typen, die einem Expansionsmechanismus folgen

SCA	Genort1	Gen/ Genprodukt	Wiederholungs-Einheit	Anzahl der Wiederholungen	
				normal	pathologisch
SCA1	6p23	ATXN1/Ataxin-1	CAG	6-39	40-91
SCA2	12q24.1	ATXN2/Ataxin-2	CAG	14-30	33- >200
SCA3	14q24.3-q32.2	ATXN3/MJD-Protein1	CAG	12-47	53-86
SCA6	19p13	CACNA1A/P/Q- Kalziumkanal α 1A-UE	CAG	4-18	20-30
SCA7	3p21.1-p12	ATXN7/Ataxin-7	CAG	7-35	37- 460
SCA8	13q21	ATXN8OS/Ataxin-8OS	CTG(3'UTR)	15-50	(71) ² 80- >800
		ATXN8/Ataxin-8	CAG	?	?
SCA10	22q13	ATXN10/Ataxin-10	ATTCT (Intron9)	10-29	800-4500
SCA12	5q31-q32	PPP2R2B/ Serin/Threonin Proteinphosphatase2A-UE	CAG (5'-UTR)	7-31	55-78
SCA17	6q27	TBP/ TATA-Box-Bindungsprotein	CAG	25-42	45-66

MJD: Machado-Joseph disease, SCA: spinocerebelläre Ataxie, OS: opposite strand (Gegenstrang), UE: Untereinheit, UTR: untranslatierte Region

1: Angaben entsprechend NCBI Map Viewer (www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/)

2: reduzierte Penetranz möglich

gregation dieses Polyglutamins, erklären könnte (Moseley et al. 2006).

Außer den o.g. „dynamischen“ Mutationen (s. Tabelle 1), die auf Expansionen von kurzen Nukleotidwiederholungen zurückzuführen sind, sind auch andere Mutationstypen bei Formen von SCAs bekannt. So finden sich bei der SCA4, 5, 13, 14 und 27 Punktmutationen und kleine Deletionen in den entsprechenden Krankheitsgenen. Im Gegensatz zu den schon länger bekannten Nukleotid-Expansionen wurden die bisher fünf SCAs, denen Punktmutationen und kleine Deletionen zugrunde liegen, erst während der letzten vier Jahre entdeckt. Bei einigen der identifizierten Krankheitsgene handelt es sich um schon seit längerer Zeit bekannte und in anderem Zusammenhang analysierte Gene. Dies hat zur Folge, dass der Pathomechanismus des mutierten Genprodukts bei einigen dieser SCA-Formen relativ schnell deduziert und aufgeklärt werden konnte. Im Folgenden beschreiben wir die fünf SCA-Formen 4, 5, 13, 14 und 27, erklären die normale und gestörte Funktion der Krankheitsgene und diskutieren den molekularen Pathomechanismus bei diesen Erkrankungen.

SCA4

Der Genlocus für SCA4 wurde an einer skandinavischen (Flanigan et al. 1996) und an einer deutschen Familie dem langen Arm von Chromosom 16 (16q22.1) zugeordnet und auf 3,69 Megabasen (Mb) eingeeengt. (Hellenbroich et al. 2003; Hellenbroich et al. 2005). Betroffene dieser beiden europäischen Familien leiden an progressiver Ataxie mit infaustem Verlauf, Dysarthrie sowie an einer sensorischen Neuropathie. Auch bei ja-

panischen Ataxie - Patienten, die jedoch eine rein zerebelläre Manifestation zeigten, fand sich durch Kopplungsanalysen ein Locus auf 16q22.1, der auf 1,25 Mb eingeeengt werden konnte und evtl. mit dem bei Europäern kartierten SCA4-Locus identisch ist (Nagaoka et al. 2000; Hirano et al. 2004).

Mutationen am SCA4-Locus. Bei allen japanischen Familien wurde ein C zu T Austausch an Position -16 der untranslatierten Region (UTR) des Gens PLEKHG4 identifiziert. Dieses Gen kodiert für das hypothetische Protein DKFZP434I216 (Ishikawa et al. 2005) und wurde nach Entdeckung der C>T Transition in Puratrophin-1 (Purkinje Zell-Atrophie assoziiertes Protein-1) umbenannt. Insgesamt fand sich der C>T Austausch in PLEKHG4 bei Patienten aus mehr als 100 Familien (Ishikawa et al. 2005; Ohata et al. 2006), wobei viele Patienten einen gemeinsamen Haplotyp aufwiesen. Letzteres deutet auf die Entstehung der Mutation durch einen Gründereffekt (founder effect) hin. Die C>T Transition wurde in den beiden europäischen Familien nicht gefunden, ebenso wenig fand sich bisher an einer anderen Stelle des PLEKHG4 -Gens eine Mutation.

Pathogenese der SCA4. Die Auswirkungen des C zu T - Austauschs in der 5' untranslatierten Region des PLEKHG4-Gens sind bisher nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass die Transkriptionseffizienz durch die Basensubstitution reduziert wird. Entsprechend wurden im Kleinhirn von japanischen Patienten weniger Transkripte nachgewiesen (Ishikawa et al. 2005). Ob und wie die beobachtete Aggregation von Puratrophin-1 in Purkinje-Zellen von Patienten mit dem Basenaustausch in Verbindung steht, ist nicht geklärt (Ishikawa et al. 2005).

Durch immunzytochemische Untersuchungen mit einem Anti-Polyglutamin-Antikörper wurde an Gehirnen Verstorbener der deutschen Familie eine Polyglutamin-Expansion ausgeschlossen. (Hellenbroich et al. 2006). Dieser Befund könnte darauf hindeuten, dass auch bei den europäischen Familien eine bisher nicht entdeckte Punktmutation oder eine kleine Deletion/Duplikation im PLEKHG4-Gen vorliegt, d.h. allelische Mutationen bei Betroffenen der beiden Bevölkerungsgruppen der Erkrankung zugrunde liegen. Die Möglichkeit, dass bei Europäern ein anderes Gen in der SCA4 Region mutiert ist, kann jedoch bisher nicht ausgeschlossen werden.

SCA5

SCA5 wurde ursprünglich an einem sehr großen Stammbaum, der seinen Ursprung bei den väterlichen Großeltern von A. Lincoln hat, Chromosom 11 (11q13) zugeordnet (Ranum et al. 1994; Koop et al. 1995). Die Erkrankung zeichnet sich durch Gangataxie, Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen aus und verläuft langsam progredient. Das Erkrankungsalter ist variabel und kann zwischen 10 und 68 Jahren liegen. Patienten einer französischen (Stevanin et al. 1999) und einer deutschen (Bürk et al. 2004) Familie zeigen einen ähnlichen Phänotyp. Kopplungsanalysen in der deutschen Familie führten zu einer 6.35 Mb umfassenden Kandidatengenregion in 11q13 (Burk et al. 2004), die in Kombination mit den Daten von Koop et al. (1995) auf 5.76 Mb eingeeengt wurde. Ikeda et al. (2006) gelang die weitere Reduzierung auf drei Mb. Unter den mehr als 100 Genen in dieser Region wurden schließlich kausale Mutationen im

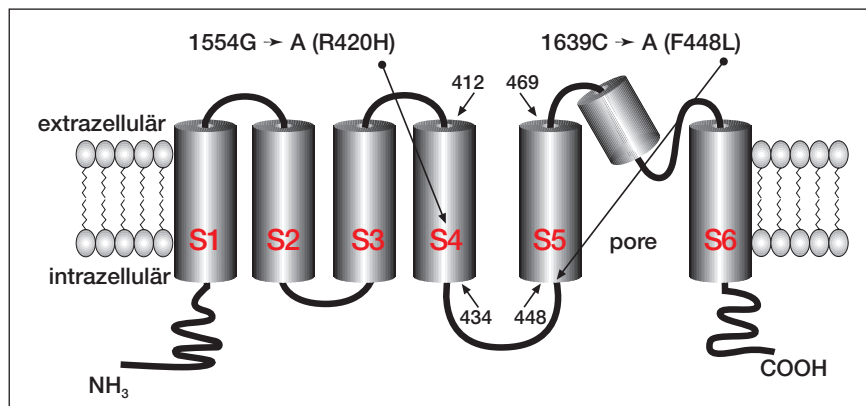


Abb. 1: Schematische Darstellung von $K_v3.3$. Die in der französischen und philippinischen Familie gefundenen Mutationen sind gezeigt (modifiziert nach Waters et al. 2006)

38 Exons umfassenden SPTBN2-Gen identifiziert (Ikeda et al. 2006). SPTBN2 kodiert für β III-Spektrin.

β III-Spektrin. β III-Spektrin ist ein großes aus 2390 Aminosäuren (AS) bestehendes Polypeptid, das in seiner funktionellen Form als Tetramer aus zwei α - und zwei β -Untereinheiten vorliegt. β III-Spektrin interagiert u.a. über Aktin mit dem Zytoskelett und kommt vergesellschaftet mit dem Golgi-Apparat vor (Stankewich et al. 1998). β III-Spektrin stabilisiert Membranproteine (Parkinson et al. 2001), u.a. den Purkinje Zell-spezifischen Glutamat-Transporter EAAT4 (Jackson et al. 2001).

Mutationen im SPTBN2-Gen. Bei den SCA5 verursachenden Mutationen handelt es sich in der amerikanischen und der französischen Familie um Deletionen von 13 bzw. fünf Aminosäuren (AS) (E532_M544del; L629_R634delinsW), die den Leserahmen des restlichen Proteins aber nicht verändern. Da beide Deletionen in der dritten von insgesamt 17 Spektrin-Domänen lokalisiert sind, wird eine Störung der α -Helix-Struktur der Spektrin-Domäne postuliert, die zu einer Konformationsänderung des Spektrin-Tetramers führt. In der deutschen Familie wurde eine Punktmutation nachgewiesen, die zum Austausch von Leucin gegen Prolin an der Position 253 (L253P) in der Aktin-Bindungsdomäne führt (Ikeda et al. 2006).

Molekulare Pathogenese der SCA5. Untersuchungen an Zellkulturen haben gezeigt, dass mutiertes β III-Spektrin mit einer Stabilisierung des EAAT4-Transporters an der Plasmamembran interferiert. Im Zerebellum von SCA5-Patienten wurden im Vergleich mit Kontrollen reduzierte EAAT4-Spiegel nachgewiesen. Erst unter sehr stringenten Extraktionsbedingungen konnten ähnliche EAAT4-Mengen aus Kleinhirnen von Patienten und Kontrollen extrahiert werden. Dabei ist es noch unklar, ob die Mutationen

zu einer Veränderung der Löslichkeit oder der zellulären Verteilung von EAAT4 führen. Eine Reihe weiterer Experimente lassen vermuten, dass die Umverteilung von EAAT4 nicht durch die Degeneration von Purkinje-Zellen verursacht ist (Ikeda et al. 2006).

SCA13

Der Genlocus für spinozerebelläre Ataxie 13 (SCA13) wurde 2000 in einer großen französischen Familie mit acht Betroffenen identifiziert (Herman-Bert et al. 2000). Patienten litten unter langsam progredienter, z.T. schon im Kindesalter beginnender zerebellärer Ataxie und Dysarthrie. Außerdem fand sich moderate geistige Retardierung. Kopplungsanalysen kartierten den für diese zerebelläre Ataxie verantwortlichen Genlocus, SCA13, auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.3-q13.4). Fünf Jahre später untersuchten wir in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen in den Philippinen und den USA eine philippinische Familie mit bei Betroffenen im Erwachsenenalter einsetzender zerebellärer Ataxie und Dysarthrie, jedoch ohne geistige Retardierung. Auch bei dieser Familie fand sich Kopplung mit DNA-Markern im langen Arm von Chromosom 19, in derselben Region, wo auch SCA13 lokalisiert ist (Waters et al. 2005). Durch die Identifizierung des Krankheitsgens, das für einen spannungsabhängigen Kaliumkanal ($K_v3.3$) kodiert, konnte gezeigt werden, dass bei beiden Familien genetisch dieselbe Erkrankung vorliegt (Waters et al. 2006).

Spannungsabhängiger Kaliumkanal $K_v3.3$. Über 40 Gene kodieren für verschiedene spannungsabhängige Kaliumkanäle. Diese Gene werden z.Zt. 12 verschiedenen Familien zugeordnet, wobei die Gene die Abkürzungen KCN für einen weiteren Buchstaben (z.B. C, V, Q) zur Klassifizierung und die entsprechenden Proteine die

Symbole $K_v1.1$ bis $K_v12.3$ tragen (Gutman et al. 2005). Kaliumkanäle bestehen aus Tetrameren. Es können sowohl Homo- als auch Heterotetramere auftreten. Das bei SCA13 mutierte und aus fünf Exons zusammengesetzte Ionenkanalgen KCNC3 kodiert für $K_v3.3$, einen Kanal der Familie 3 (shaw-related). K_v3 Kanäle zeichnen sich durch hochfrequentes Feuern von Aktionspotenzialen aus. Die einzelnen K_v3 -Untereinheiten umfassen sechs Membran überspannende Domänen (S1-S6, Abbildung 1). S1-S4 sind Spannungssensoren, und die Domänen S5-S6 bilden zusammen mit einer extrazellulären Domäne (re-entrant loop) die Pore des Ionenkanals. $K_v3.3$ wird primär in den zerebellären Purkinje-Zellen exprimiert.

Mutationen in KCNC3 bei SCA13. Bei Patienten der französischen Familie fand sich eine Mutation, welche die Funktion des zytoplasmatischen Anteils von Domäne S5 beeinträchtigt (Abbildung 1). Dieser Abschnitt des Proteins ist für die Kopplung von Spannungsmessung (voltage sensing) und Öffnen und Schließen der Kanalpore verantwortlich. Bei Betroffenen der philippinischen Familie beeinträchtigt die Mutation Domäne S4, den entscheidenden Spannungssensor des Kanals (Waters et al. 2006).

Molekulare Pathogenese. Zur Aufklärung der funktionellen Konsequenzen der beiden Mutationen wurden mutierte und Wildtyp Allele von KCNC3 in *Xenopus*-Oozyten exprimiert und die Kanalaktivität durch patch-clamping untersucht (Waters et al. 2006). Es zeigte sich, dass die Aktivität des Kanals durch die bei der philippinischen Familie gefundene Mutation (R420K) vollkommen zum Erliegen kam. Im Gegensatz dazu führte die bei Betroffenen der französischen Familie aufgetretene Mutation (F448L) zu einer stark verlangsamten Deaktivierung des Kanals nach dessen spannungsabhängigem Öffnen (Aktivierung). Man kann annehmen, dass die F448L-Mutation zu einem schwereren Krankheitsbild führt, da sie zu einer wesentlichen Verlängerung der Zeit zwischen Aktivierung des Kanals führt, was bei einem schnell feuernden Kanal verheerende funktionelle Auswirkungen hat. Im Gegensatz dazu reduziert die R420K-Mutation die Aktivität des Kanals, die z.T. von anderen KCNC-Genen kompensiert werden kann, ohne funktionelle Konsequenzen. Dies steht durchaus im Einklang mit dem milderen Phänotyp in der philippinischen Familie.

Tiermodelle. Knock-out des $K_v3.3$ -Gens führt bei der Maus im Gegensatz zum Menschen (s.o.) zu keinem Phänotyp. Hingegen zeigen $K_v3.1/K_v3.3$ Doppel-knock-out-Mäuse verschiedene Symptome, u.a. eine

schwere Ataxie und Tremor (Espinosa et al. 2001). Diese Experimente veranschaulichen, dass zumindest bei der Maus eine vollkommene funktionelle Redundanz von $K_v3.3$ - und $K_v3.1$ -Genen besteht. Darüber hinaus machen die Experimente deutlich, dass bei der Maus erhobene Befunde nur sehr eingeschränkt auf den Menschen übertragen werden können und somit Mausmodelle nur unterstützende Aussagen zum Pathomechanismus einer Krankheit liefern können.

SCA14

Die phänotypischen Merkmale der SCA14 sind eine sehr langsam und mild verlaufende Ataxie in Kombination mit Dysarthrie und einem Blickrichtungsnystagmus. Bei einem Teil der Patienten können auch weitere Zeichen und Symptome wie Myoklonus, Dystonie, Tremor, Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen vorliegen (Chen et al. 2005a). Das krankheitsverursachende Gen wurde auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.4) lokalisiert (Yamashita et al. 2000; Chen et al. 2003); es kodiert für die Proteinkinase $C\gamma$.

Proteinkinase $C\gamma$ (PKC γ). PKC γ zählt zur Familie der Serin/Threonin-Proteinkinasen und zeigt den typischen Aufbau aus einer aminoterminalen regulatorischen und einer carboxyterminalen katalytischen Domäne (Newton 2001). Die regulatorische Einheit setzt sich aus den funktionellen Domänen C1 und C2 zusammen (Abbildung 2). Während die C1-Domäne aus zwei Cystein-reichen Regionen (Cys1, Cys2) besteht, die mit Zink-Ionen interagieren und die Bindung von Diacylglycerol und Phorbolestern erleichtern, wird über die C2-Domäne die Kalzium-Ionen- und Phospholipid-Bindung vermittelt. Über die katalytische C3/C4-Domäne werden Substraterkennung und Phosphorylierung reguliert.

SCA14-Mutationen. In dem 18 Exons umfassenden PRKCG-Gen sind bis heute mindestens 19 Punktmutationen und eine kleine Deletion beschrieben worden (Chen et al. 2003; Yabe et al. 2003; van de Warrenburg et al. 2003; Stevanin et al. 2004; Chen et al. 2005b; Alonso et al. 2005; Fahey et al. 2005; Klebe et al. 2005; Vlák et al. 2006; Hiramoto et al. 2006; Dalski et al. 2006; Nolte et al. im Druck). Mehr als die Hälfte dieser Mutationen kommt in Exon 4 vor. Mit abnehmender Häufigkeit können auch Exons 5, 10, 18, 1 und 2 (Abbildung 2B) betroffen sein. In Exon 4 fanden sich darüber hinaus drei Positionen, an denen jeweils zwei unabhängige Mutationen (H101Y und H101Q, S119P und S119F, sowie G123R und G123E) aufgetreten sind (Chen et al. 2003; Alonso et al. 2005; Klebe et

al. 2005). Diese Stellen könnten somit einen hot spot für Mutationen darstellen.

Molekulare Pathogenese. PKC γ ist stark in Purkinje-Zellen exprimiert und an Prozessen der Signalübertragung, Zelldifferenzierung und Zellproliferation beteiligt (Zeidmann et al. 1999). Sowohl die Hoch- als auch die Herunterregulation von PKC γ hat einen Einfluss auf das Verhalten von Purkinje-Zellen (zusammengefasst in Verbeek et al. 2005). Die Herunterregulation von PKC γ führt zu einer Zunahme synaptischer Verbindungen der Purkinje-Zellen. Demgegenüber hat die Heraufregulation eine Inhibition dieser Verbindungen zur Folge (Zusammenfassung in Verbeek et al. 2005).

In Zellkulturexperimenten wurde gezeigt, dass die beiden in der Cys2-Region der C1-Domäne lokalisierten Mutationen G118D und C150F die Autophosphorylierung der Kinase nicht beeinträchtigen (Verbeek et al. 2005). Jedoch fand sich in diesen Experimenten eine gesteigerte PKC γ -Kinaseaktivität, obwohl die Mutationen in der regulatorischen und nicht in der katalytischen Domäne liegen. Außerdem scheinen die beiden Mutationen zu einer schnelleren Translokation der Kinase vom Zytosol zur Plasmamembran zu führen (Verbeek et al. 2005). Experimente von Seki et al. (2005) an sieben weiteren SCA14 verursachenden PKC γ -Mutationen wiesen kein verändertes Translokationsverhalten der mutierten PKC γ nach. Bei Überexpression zeigten die mutierten PKC γ jedoch eine verstärkte Tendenz zur Aggregatbildung im Zytoplasma. Dies war mit einem im Vergleich zur Wildtyp-Kontrolle erhöhten zytotoxischen Effekt verbunden. Man kann deshalb spekulieren, dass zytoplasmatische Aggregatbildung eine ursächliche Rolle bei der molekularen Pathogenese der SCA14 spielt.

Tiermodelle. Lange vor Bekanntwerden der kausalen Beziehung zwischen Mutationen im PRKCG-Gen und SCA14 wurde im Maus-Modell gezeigt, dass die Bewegungskoordination bei PKC γ -defizienten (PKC γ -knock-out) - Mäusen beeinträchtigt ist. Mechanismen zum Erlernen von Bewegungsabläufen scheinen jedoch nicht eingeschränkt zu sein (Chen et al. 1995). Als Ursache der gestörten Bewegungskoordination wird eine fehlerhafte Eliminierung von mit Purkinje-Zellen vergesellschafteten überzähligen Kletterfasern (climbing fibers) diskutiert (Kano et al. 1995). Kletterfasern bilden stark exzitatorische Synapsen auf proximalen Dendriten von Purkinje-Zellen. Während der postnatalen Entwicklung wird die Verschaltung von Purkinje-Zellen mit Kletterfasern dynamisch modifiziert, bis schließlich in der adulten Maus jede Purkinje-Zelle nur durch eine Kletterfaser innerviert wird. In PKC γ -defizienten Mäusen sind dagegen 41% der Purkinje-Zellen mehrfach mit Kletterfasern verschaltet. Durch den Ausfall von PKC γ wird anscheinend die Regulation der Signalkaskade zum Abbau der Kletterfasern gestört (Kano et al. 1995).

Die spontan aufgetretene homozygote Rattenmutante agu (Craig et al. 2001), bei der PKC γ bis auf die aminoterminalen 280 Aminosäuren trunziert ist, zeigt SCA-ähnliche Symptome wie einen leicht unbeholfenen Gang und Verhaltensauffälligkeiten (Payne et al. 2000). Neuropathologisch finden sich bei der agu-Ratte jedoch eher Veränderungen in den Basalganglien, wie sie für die Parkinson-Erkrankung typisch sind.

SCA27

Die SCA27 zeichnet sich klinisch durch eine langsam progrediente Gangataxie aus, die im

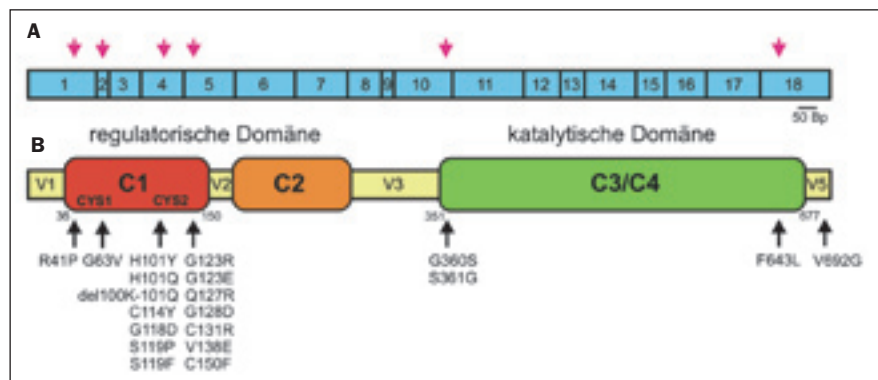


Abb. 2: Darstellung der Domänen von Proteinkinase $C\gamma$ (PKC γ) und der entsprechenden exonischen Bereiche. (A) Die 18 Exone des PRKCG-Gens. Von den Exonen 1 und 18 sind nur die codierenden Anteile gezeichnet. (B) PKC γ besteht aus den konservierten Domänen C1, C2 und C3/C4, sowie den variablen Regionen V1-V5. Bekannte Mutationen sind durch Pfeile markiert.

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Bestellen können Sie

- **telefonisch:**
+49 (0) 70 71 93 53 14
- **per Fax:**
+49 (0) 62 21 912 63 38
- **per mail:**
bestellung@elsevier.de

Bei online-Bestellungen bis
zum 31.03.07 liefern wir porto-
frei innerhalb Deutschlands!

www.elsevier.de

► Warum sehen Frauen anders als Männer?



Neu!

2006, 262 S., 240 Abb., geb.
€ (D) 25,- / € (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 3-8274-1695-7 (978-3-8274-1695-7)

Thomas Ditzinger
Illusionen des Sehens

Warum sind nachts alle Katzen grau und erscheinen dabei langsamer als bei Tag? Warum sehen Frauen anders als Männer? Warum ist der Himmel blau, die untergehende Sonne rot und manchmal – ganz selten – sogar grün? Warum brauchen wir zwei Augen? Wie wird der schiefe Turm von Pisa durch die richtige Farbwahl gerade? Wie kann man aus Farbe Bewegung und aus Bewegung Farbe machen? Antworten auf diese und viele andere Fragen führt dieses anschauliche Buch des Sehens vor Augen. In überraschenden Experimenten kann der Leser die Illusionen des Sehens und die erstaunlichen Seiten seiner eigenen Wahrnehmung selbst entdecken. „Thomas Ditzinger verrät Tricks und Tipps, wie man spielerisch und mit Spaß den neuesten Stand der Kognitionsforschung verstehen kann.“ **Literatur-Report**

► Dawkins' Klassiker immer noch aktuell und provozierend



Jubiläumsausgabe!

2. Aufl. 2006,
432 S., kart.
€ (D) 16,- /
€ (A) 16,50 / sFr 25,-
ISBN 3-8274-1839-9
978-3-8274-1839-5

Richard Dawkins
Das egoistische Gen

Sind wir Marionetten unserer eigenen Gene?
Nach Richard Dawkins' vor 30 Jahren entworfener und heute noch immer provozierender These steuern und dirigieren unsere von Generation zu Generation weitergegebenen Gene uns, um sich selbst zu erhalten. Alle biologischen Organismen dienen somit vor allem dem Überleben und der Unsterblichkeit der Erbanlagen und sind letztlich nur die „Einwegebehälter“ der „egoistischen“ Gene. Diese Jubiläumsausgabe enthält jeweils ein neues Vorwort von Richard Dawkins und Wolfgang Wickler.

► Wie und warum entstand Sprache?



Neu!

2006, ca. 448 S., geb. m. SU
€ (D) 24,- /
€ (A) 24,70 / sFr 37,-
ISBN 3-8274-1560-8
978-3-8274-1560-8
Erscheint Nov. 2006

Wolfgang Steinig
Als die Wörter tanzen lernten

Wie und warum entstand Sprache? Warum wurden Wörter und Grammatik notwendig? Hat sich „der Aufwand gelohnt“? Wolfgang Steinig macht sich daran, diesen und zahlreichen weiteren Fragen auf den Grund zu gehen und mit einer neuen Theorie zu beantworten. Seine These: Die Entwicklung des Tanzens in der frühen Menschheitsgeschichte hängt unmittelbar mit der Evolution von Grammatik zusammen – die Wörter mussten gewissermaßen das Tanzen lernen, um ihren Siegeszug als einzigartiges und höchst variables Kommunikationsmittel anzutreten.

► Informatik revolutioniert unsere Welt



Neu!

2006, 368 S., 600 Abb., kart.
€ (D) 29,50 / € (A) 30,40 / sFr 46,-
ISBN 3-8274-1635-3 (978-3-8274-1635-3)

Jens Gallenbacher
Abenteuer Informatik

Wollten Sie nicht schon immer mal wissen, wie das Internet oder moderne Routenplaner funktionieren? Wie sicher Internet-Banking ist und warum? Wie man so viel Musik in so einen kleinen MP3-Stick packt?

In diesem Buch stehen nicht nur die Antworten, sondern Sie können diese selbst auch experimentell nachvollziehen! Und weil man in die grauen Kisten nicht gut hineinschauen kann, um ihnen zuzusehen, werden sie hier auch gar nicht verwendet: Papier und Bleistift, Spielkarten oder andere einfache Hilfsmittel sorgen für den klaren Durchblick! Bis auf einen Stift und eine Schere sind alle notwendigen Materialien hier im Buch vorhanden – einfach loslegen und die AHA-Erlebnisse genießen...

Das Buch ist für alle da, die schon immer mal hinter die Kulissen der Wissenschaft Informatik schauen wollten!



Mit Bastelbögen



► Warum haben wir fünf Finger, Rückenschmerzen und knackende Knie?



Neu!

2006, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 48,- / € (A) 49,40 / sFr 74,-
ISBN 3-8274-1727-9
978-3-8274-1727-5

R. McNeill Alexander
Knochen!

Was uns aufrecht hält – das Buch zum menschlichen Skelett

Das menschliche Skelett ist kein unbelebtes Gerüst, sondern ein vitales Organ, das uns jeden Tag gute Dienste leistet. Die wunderbare Form unserer Knochen, ihre Anordnung im Skelett und auch ihre Entwicklung und mikroskopische Struktur werden in diesem fachkundigen und gut lesbaren Buch dem Leser auf einmalige Weise näher gebracht. Experimente zum Selbstversuch erlauben es ihm zudem, seinen eigenen Körper zu erforschen, und verhelfen zu überraschenden Einsichten. Aaron Diskins 115 Farbfotografien sind wahre Kunstwerke, welche die bestechende Ästhetik menschlicher Knochen zeigen.

Dies ist Ihr Körper!

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

Sämtliche Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (Im Inland: € 3,50 pro Lieferung) – Preise unter Vorbehalt.



jüngeren Erwachsenenalter beginnt und der als erstes Symptom häufig ein Tremor der Hände vorausgeht. Darüber hinaus können Dysarthrie, Augenbewegungsstörungen, leichte geistige Retardierung und Wesenveränderungen wie aggressive Schübe und Depressionen auftreten (van Swieten et al. 2003). Der SCA27-Locus wurde auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q34) lokalisiert. Bei dem mutierten Gen handelt es sich um das fünf Exons umfassende FGF14-Gen, das für den Fibroblasten Wachstumsfaktor-14 (fibroblast growth factor 14, FGF14) kodiert (van Swieten et al. 2003).

FGF14. Die FGF-Proteinfamilie besteht aus mindestens 23 unterschiedlichen Polypeptiden, die in unterschiedlichem Ausmaß zueinander homolog sind. FGF14 wird weder, wie für andere FGFs typisch, von Zellen sezerniert, noch interagiert er mit FGF-Rezeptoren (Wang et al. 2000). Es sind zwei Isoformen von FGF14 bekannt (FGF14a, FGF14b), die sich am Amino-Terminus unterscheiden. Die unterschiedlichen aminoterminalen Peptidsequenzen bedingen eine nukleäre Lokalisation von FGF14a und eine zytoplasmatische von FGF14b (Wang et al. 2000).

SCA27-Mutationen. Bisher sind zwei Mutationen im FGF14-Gen beschrieben. Eine Mutation führt zu einer Substitution der AS Phenylalanin durch Serin (F145S) (van Swieten et al. 2003). Für die F145S-Mutation vermutet man einen indirekten, destabilisierenden Effekt auf FGF14. Die zweite bisher bekannte Punktmutation im FGF14-Gen führt über den Verlust einer Base (c487delA) zur Verschiebung des Leserahmens und damit zu einem trunkierten Protein, dem etwa ein Drittel seiner Aminosäuren fehlt (Dalski et al. 2005).

Molekulare Pathogenese und Tiermodelle bei SCA27. FGF14 wird bei der Maus sowohl während der Embryonalentwicklung als auch im adulten Gehirn exprimiert. Höchste Spiegel finden sich in den Granulazellen des Kleinhirns, aber auch in anderen Hirnregionen (Wang et al. 2000). Dabei ist FGF14 hauptsächlich in Axonen und weniger in Zellkörpern zu finden. Aufgrund dieser Maudaten, sowie der in den SCA27-Familien beobachteten Verhaltensauffälligkeiten und mentalen Retardierung der Patienten werden daher Veränderungen in Differenzierung und Stabilität von neuronalen Zellpopulationen als Ursache der molekularen Pathogenese diskutiert (van Swieten et al. 2003). In Einklang mit diesen Daten zeigt auch die homozygote FGF14-Knock-out-Maus einen dem Menschen sehr ähnlichen Phänotyp mit Gangataxie und paroxysmalen hyperkinetischen Dyskinesien (Wang et al. 2002).

Kürzlich konnten Lou et al. (2005) zeigen, dass Maus-FGF14 mit mehreren spannungsabhängigen Natrium-Ionenkanal-Untereinheiten interagiert. Anscheinend werden durch die Interaktionen Stromflüsse inhibiert und Veränderungen in der Spannungsabhängigkeit der Kanal-Aktivierung bzw. Inaktivierung eingeleitet. Dabei scheint den aminoterminalen Domänen der FGF14-Isoformen eine besondere Bedeutung bei der Regulation der Natrium-Kanäle zuzukommen (Lou et al. 2005). Über die Modulation von Na-Ionenkanälen könnte somit der durch FGF14 verursachte Pathomechanismus bei SCA27 erklärt werden.

Literatur

- Bird, T.D. (2006): Hereditary Ataxia Overview. Gene Reviews. www.geneclinics.org.
- Chen, D.H., Brkanac, Z., Verlinde, C.L.M.J., Tan, X.J., Bylenok, L., Nochlin, D., Matsushita, M., Lipe, H., Wolff, J., Fernandez, M., Cimino, P.J., Bird, T.D. und Raskind, W.H. (2003): Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am. J. of Human Genetics* 72: 839-849.
- Ikedo, Y., Dick, K.A., Weatherspoon, M.R., Gincel, D., Armbrust, K.R., Dalton, J.C., Stevanin, G., Durr, A., Zühlke, C., Burk, K., Clark, H.B., Brice, A., Rothstein, J.D., Schut, L.J., Day, J.W. und Ranum, L.P. (2006): Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nature Genetics* 38: 184-190.
- Ishikawa, K., Toru, S., Tsunemi, T., Li, M., Kobayashi, K., Yokota, T., Amino, T., Owada, K., Fujigasaki, H., Sakamoto, M., Tomimitsu, H., Takashima, M., Kumagai, J., Noguchi, Y., Kawashima, Y., Ohkoshi, N., Ishida, G., Gomyoda, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., Saito, Y., Murayama, S., Yamanouchi, H., Mizutani, T., Kondo, I., Toda, T. und Mizusawa, H. (2005): An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am. J. of Human Genetics* 77: 280-296.
- van Swieten, J.C., Brussee, E., de Graaf, B.M., Krieger, E., van de Graaf, R., de Koning, I., Maat-Kievit, A., Leegwater, P., Dooijes, D., Oostra, B.A. und Heutink, P. (2003): A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am. J. of Human Genetics* 72: 191-199.
- Waters, M.F., Minassian, N.A., Stevanin, G., Figueroa, K.P., Bannister, J.P.A., Nolte, D., Mock, A.F., Evidente, V.G.H., Fee, D.B., Müller, U., Dürr, A., Brice, A., Papazian, D.M. und Pulst, S.M. (2006): Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nature Genetics* 38: 447-451.
- Eine vollständige Literaturliste kann von den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Dagmar Nolte: geboren 1964. Studium der Biologie in Marburg (1983-1988), Promotion 1991. Postdoc (1992-1995) am Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung der Universität Marburg. Seit 1996 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Humangenetik der Universität Gießen. Fortbildung zur Fachhumangenetikerin (2001). Habilitation für Molekulare Humangenetik (2004). Gegenwärtig als Hochschuldozentin am Institut für Humangenetik der Universität Gießen tätig.

Ulrich Müller: geboren 1952. 1971-1977 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; 1977 Promotion zum Dr. med., Thema: „Abbauvorgänge in Geweben: biochemische Untersuchungen am involvierenden Rattenuterus“. 1977-1979 Assistent am Institut für Humangenetik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. 1979-1980 DFG-Auslandsstipendium am Sloan-Kettering Cancer Center in New York. 1980-1983 Institut für Humangenetik Freiburg; 1982 Habilitation für das Fach Humangenetik; 1983-1987 Heisenbergstipendium, ab 1984 Genetics Division Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston; 1987-1992: zunächst Assistent, dann Associate Professor of Pediatrics/Genetics, Harvard Medical School. 1991 Ruf auf Lehrstuhl (C4) für Humangenetik der Justus-Liebig-Universität Gießen. 1996 Facharzt für Humangenetik. Forschungsschwerpunkte: Fragestellungen aus dem Bereich der Neurogenetik (Dopa-responsive Dystonie; X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom; Paragangliome; Kraniosynostosen; amyotrophe Lateralsklerose; spinocerebelläre Ataxien). Mitgründer und -herausgeber der Zeitschrift Neurogenetics (1997 -); editorial board: Human Genetics (1994-1998); J. Neural Transmission (1996 -); Der Neurologe und Psychiater (DNP) (2000 -); PLoS ONE (2006 -); 1994-2004 Präsident der dt. Gesellschaft für Neurogenetik.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Müller
Institut für Humangenetik
Justus-Liebig-Universität Gießen
Schlangenzahl 14, 35392 Gießen
Tel.: +49 (0) 641 99 41600
Fax: +49 (0) 641 99 41609
e-mail: ulrich.mueller@humangenetik.med.uni-giessen.de