



Neue Methode zur Erforschung der MeCP2-Funktion des Menschen entwickelt

Bereitgestellt von William Renthal, Lisa Boxer und Michael Greenberg
| am 19. November 2018

Wir möchten der RSRT-Community ein wenig über eine neue Methode erzählen, welche wir anwenden, um vertieftes Verständnis der Funktionsweise des *MECP2*-Proteins zu erlangen. Wir erwarten von dieser vom RSRT und den NIH finanzierten Forschung, dass sie Ansätze für Therapeutika unterstützt, welche hoffentlich das Leben aller Menschen, die mit dem Rett-Syndrom zu kämpfen haben, verbessern werden. Wir möchten mit diesen Worten den Enthusiasmus für unsere Arbeit sowie großen Dank an den RSRT und all seine Unterstützer ausdrücken.

In den nun beinahe 30 vergangenen Jahren seit Dr. Adrian Birds Labor das MeCP2-Protein entdeckte, haben Forscher viel über dessen Funktionsweise herausgefunden. Diese Entdeckungen beruhen größtenteils auf gentechnisch veränderten Mäusen und kultivierten Zellen, da eine Erforschung des MeCP2-Proteins direkt am Menschen nicht möglich war. Einer der Hauptgründe für die Schwierigkeit von Studien über das menschliche MeCP2-Protein ist, dass Mädchen mit dem Rett-Syndrom eine Mischung von Zellen besitzen, die sowohl mutiertes als auch normales MeCP2 im Gehirn exprimieren, welches nicht eindeutig unterschieden werden kann. In unserem vor kurzem in der Zeitschrift *Nature Neuroscience* erschienenen [Paper](#) haben wir einen neuen Ansatz entwickelt, um diese Herausforderung zu bewältigen. Er ermöglicht die direkte Erforschung der MeCP2-Funktion durch die Autopsie des Hirngewebes von Menschen mit dem Rett-Syndrom.

Unsere neue Herangehensweise zur Erforschung von mit dem Rett-Syndrom einhergehenden Genexpressionsstörungen nutzt Fortschritte in der Einzelzell-Sequenzierungstechnologie, um zu bestimmen, welche Zellen mutiertes oder normales MeCP2 exprimieren. Wir verglichen daraufhin mutierte und normale Zellen, die demselben Hirngewebe von Spendern mit dem Rett-Syndrom entnommen wurden, deren MeCP2 R255X-Mutationen aufwies. Wir beobachteten, dass Gene, die einen

hohen Grad an DNA-Methylierung enthielten und zudem sehr lang waren, bei der Mutation von MeCP2 ausschlaggebend hochreguliert waren – ein Effekt, der auch in Zelllinien und Mausmodellen beobachtet wurde. Diese konservierte molekulare Signatur des Rett-Syndroms gibt uns Hinweise darauf, wie MeCP2 funktioniert und wie wir seine Mutation in menschlichen Neuronen umkehren können.

Indem wir die Gehirnzellen einzeln untersuchten, anstatt sie wie vor der Einzelzell-Sequenzierung miteinander zu mischen, stellten wir fest, dass MeCP2-Mutationen zur Fehlregulation verschiedener Genprogramme in unterschiedlichen Neuronentypen desselben Individuums führen. Es ist uns jedoch immer noch nicht klar, welche dieser Gene direkt von MeCP2 gesteuert werden und welche aufgrund von vielstufigen Anpassungen verändert werden, sodass sie nicht mehr in den direkten Funktionsbereich von MeCP2 fallen. Da die Genexpressionsänderungen in MeCP2-mutierten Zellen in jedem Zelltyp unterschiedlich sind, liegt unsere beste Chance, das Rett-Syndrom außerhalb der Gentherapie umzukehren, darin, die direkteste Funktion von MeCP2, welche wahrscheinlich alle Zelltypen betrifft, zu fokussieren, anstatt die zahlreichen und variablen Sekundärfolgen von MeCP2-Mutationen in den Fokus zu rücken. Laufende Studien im Labor konzentrieren sich auf ein besseres Verständnis dieser direkten MeCP2-Mechanismen, welche in Zelltypen häufig vorkommen – in der Hoffnung eine neue therapeutische Methode zu entwerfen.

Diese Forschung wurde vom RSRT und den NIH finanziert.