

Neue Entwicklungsstörung entdeckt: Varianten des Gens UNC13A verursachen neurologische Beeinträchtigungen bei Kindern

Probleme beim Sprechen oder Laufen, Muskeln zittern und krampfen - Forschende um Noa Lipstein und Nils Brose haben in einer großen interdisziplinären Kooperation eine neue Entwicklungsstörung entdeckt, die auf Variationen im Gen UNC13A zurückzuführen ist. Die Erkenntnisse eröffnen nicht nur Behandlungsmöglichkeiten für Betroffene, sondern versprechen auch neue Ansätze für andere neurologische Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose (ALS).

Forschende haben eine neue Entwicklungsstörung entdeckt: Varianten des *UNC13A*-Gens führen zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen. Das Team beschreibt drei unterschiedliche Krankheitsformen mit jeweils unterschiedlichen Symptomen mit unterschiedlichem Schweregrad, die auf verschiedenen molekularen Mechanismen beruhen. Künftig könnten sogenannte Antisense-Oligonukleotid-Therapien helfen, die Produktion krankmachender UNC13A Proteine zu unterdrücken und damit die Symptome bei zwei Formen der Krankheit abzuschwächen.

Eine E-Mail schreiben, zum Bus rennen, das Lied im Kopfhörer mitsummen - damit wir denken, fühlen oder handeln können, müssen unsere rund 100 Milliarden Nervenzellen miteinander kommunizieren. Über sogenannte Synapsen werden dabei Informationen mit Botenstoffen zwischen Zellen übertragen. Eine einzelne Nervenzelle kann bis zu 10.000 solcher Synapsen ausbilden - entsprechend zahlreich sind ihre zellulären Kommunikationspartner.

Ein Schlüsselprotein bei der synaptischen Signalübertragung ist das Protein UNC13A (Munc13-1), das daran beteiligt ist, Botenstoffe - Neurotransmitter genannt - freizusetzen. Darüber hinaus spielt UNC13A eine Rolle bei der Anpassungsfähigkeit von Synapsen, die für Lern- und Gedächtnisprozesse entscheidend ist.

Neue Entwicklungsstörung

Varianten des *UNC13A*-Gens, das den Bauplan des Proteins UNC13A enthält, können zudem eine bisher unbekannte neurologische Entwicklungsstörung auslösen. Dies haben Forschende um Nils Brose vom Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften und Noa Lipstein, ehemals Mitarbeiterin in Broses Abteilung und jetzt Gruppenleiterin am Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie, gemeinsam mit den klinischen Genetiker*innen Anita Rauch (Universität Zürich, Schweiz) und Reza Asadollahi (University of Greenwich, UK) entdeckt. Ihre Erkenntnisse wurden jüngst in der Zeitschrift *Nature Genetics* veröffentlicht.

Im Rahmen weltweiter Kooperationen mit zahlreichen Kliniken identifizierte das Team bislang rund 50 Patient*innen, bei denen dieses Syndrom diagnostiziert wurde. Viele von ihnen haben so eine Erklärung für ihr Krankheitsbild erhalten. Das Spektrum der Beeinträchtigungen durch das veränderte Gen reicht dabei von verzögerter Entwicklung und geistigen Beeinträchtigungen über Sprach- und Bewegungsstörungen bis hin zu Zittern und Krampfanfällen. In einigen Fällen kommt es auch zum Tod im frühen Kindesalter.

Drei Formen der Entwicklungsstörung

Die Abteilung Molekulare Neurobiologie von Nils Brose erforscht seit vielen Jahren die Wirkweise des Proteins UNC13A. Nur diese langjährigen Anstrengungen ermöglichten es, die Ursachen der Entwicklungsstörung auf molekularer Ebene zu entschlüsseln. Mithilfe elektrophysiologischer Studien an Mäusen und dem Fadenwurm *C. elegans* konnte das Forschungsteam aufklären, wie sich verschiedene Varianten des *UNC13A*-Gens auf die Funktion von Nervenzell-Synapsen auswirken. In bislang 20 Fällen ist es auf diese Weise gelungen, die Krankheitsursachen aufzuklären.

„Die Symptome variieren, je nachdem, welche Funktion das UNC13A-Protein nicht mehr ausüben kann“, erklärt Lipstein. „Die krankheitsauslösenden Genvarianten lassen sich in drei Subtypen der Erkrankung zusammenfassen, bei denen jeweils andere Beeinträchtigungen von Nervenzellen auftreten. Sie rufen jeweils ein eigenes Krankheitsbild hervor und erfordern daher unterschiedliche therapeutische Ansätze, obwohl die Ursache im selben Gen liegt“, betont die Wissenschaftlerin.

Ansätze für neue Therapien

Die Ergebnisse der Forschenden machen Hoffnung für Therapien: „Antisense-Oligonukleotid-Therapien, die die Produktion krankmachender Proteine unterdrücken und so die relative Häufigkeit des normalen UNC13A-Proteins erhöhen, könnten die Krankheitssymptome bei zwei Formen der Entwicklungsstörung verringern“, sagt Brose. Die neuen Erkenntnisse können zudem Wege eröffnen, um häufigere neurologische Erkrankungen wie ALS, Frontotemporale Demenz (FTD) und die Alzheimer-Krankheit zu behandeln. Jüngste Studien zeigten, dass eine veränderte Produktion des UNC13A-Proteins ein Schlüsselfaktor für das Fortschreiten dieser Krankheiten ist.

„Unsere Studien machen den Wert langfristiger Grundlagenforschung deutlich. Die Identifizierung der genauen molekularen Grundlagen dieser neurologischen Entwicklungsstörung ist ein entscheidender Schritt zur Entwicklung von Behandlungsmethoden“, betont Lipstein.

Publikation: Asadollahi, R., Ahmad, A., Boonsawat, P. *et al.* Pathogenic *UNC13A* variants cause a neurodevelopmental syndrome by impairing synaptic function. *Nat Genet* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02361-5>

Gemeinsame Pressemitteilung des Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie und des Max-Planck-Instituts für Multidisziplinäre Naturwissenschaften