

Neue genetische Ursache für seltene Bewegungsstörung entschlüsselt

Trotz moderner Hochdurchsatz-Sequenzierung bleibt bei der Mehrzahl der Menschen mit seltenen Bewegungsstörungen die genetische Ursache ungeklärt. Ein Forschungsteam aus Bochum und Tübingen hat nun eine dieser Lücken geschlossen: Die Forschenden untersuchten 2.811 Patientinnen und Patienten mit Ataxie, hereditärer spastischer Paraplegie und Dystonie und identifizierten krankheitsverursachende Varianten im Gen CD99L2 als Ursache einer X-chromosomalen spastischen Ataxie. Die Ergebnisse wurden am 14. Februar 2026 in Nature Communications veröffentlicht.

Kooperationspartner

Die genetische Analyse der großen Patientenkohorte erfolgte in Tübingen unter der Leitung von Dr. Tobias Haack. Die funktionelle Charakterisierung des neu identifizierten Krankheitsgens übernahm das Team um Dr. Jonasz Weber von der Abteilung für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum.

Ein Gen mit bislang unbekannter neurologischer Funktion

CD99L2 war bislang vor allem für Funktionen im Immunsystem bekannt. Eine Rolle im Nervensystem war nicht beschrieben. Erst durch die Kombination aus genomweiter Analyse und zellbiologischen Untersuchungen konnten die Forschenden zeigen, dass das Gen eine zentrale Funktion in neuronalen Signalwegen erfüllt.

Die Bochumer Forschenden wiesen nach, dass das von CD99L2 kodierte Protein als aktivierender Partner der calciumabhängigen Protease CAPN1 wirkt, einem bereits bekannten Krankheitsprotein bei spastischen Paraplegien und Ataxien. „Krankheitsverursachende Varianten führen zu einer gestörten Produktion des CD99L2-Proteins in der Zelle und verhindern seine Interaktion mit CAPN1“, erklärt Dr. Jonasz Weber. „In Zellen von Patient*innen zeigten sich darüber hinaus spezifische Störungen synaptischer Prozesse.“ Die verminderte CAPN1-Aktivierung und die daraus resultierende Fehlregulation neuronaler Signalwege erklären schlüssig die beobachtete Symptomatik.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass genetische Diagnostik und funktionelle Neurowissenschaft keine getrennten Welten sind“, sagt Jonasz Weber. „Erst im engen Zusammenspiel beider Disziplinen lässt sich aus einer genetischen Variante ein belastbarer Krankheitsmechanismus ableiten.“

Die Identifizierung von CD99L2 als neuem Krankheitsgen verbessert nicht nur die genetische Diagnostik seltener Bewegungsstörungen, sondern liefert zugleich neue Einblicke in grundlegende neurodegenerative Mechanismen.

Spastische Ataxie

Spastische Ataxien sind seltene neurodegenerative Erkrankungen, bei denen Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie) mit spastischen Lähmungserscheinungen kombiniert auftreten. Die Symptome entstehen durch eine Beteiligung des Kleinhirns und motorischer Bahnen im zentralen Nervensystem. Erkrankungsbeginn und Verlauf variieren je nach genetischer Ursache.

Originalpublikation:

Benita Menden, Rana D. Incebacak Eltemur et al.: Loss-of-function variants in the CAPN1 activator CD99L2 cause X-linked spastic ataxia, in: Nature Communications, 2026, DOI: 10.1038/s41467-026-69337-9, <https://www.nature.com/articles/s41467-026-69337-9>