

Ulmer Forscher identifizieren neues ALS-Gen

Bisher häufigster genetischer Faktor der familiären ALS

Forscher der Ulmer Universitätsmedizin haben Mutationen im KIF5A-Gen entdeckt, welche die erbliche Variante der neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) auslösen können. Darunter ist der bisher am häufigsten bei Patienten nachgewiesene genetische Faktor, der zur Entstehung einer ALS beiträgt. Die nun in der renommierten Fachzeitschrift Brain erschienene Studie untermauert zudem die Annahme, dass der tödlichen Erkrankung ein Zusammenspiel mehrerer Gendefekte zugrunde liegt.

ALS ist eine komplexe und derzeit unheilbare neurodegenerative Erkrankung, die zum Untergang der motorischen Nervenzellen und somit zu stetig fortschreitenden Lähmungen führt. Die relativ seltene Krankheit – etwa drei von 100 000 Personen sind jährlich neu betroffen – wurde durch prominente Patienten wie den Physikprofessor Stephen Hawking und die „Ice Bucket Challenge“ im Sommer 2014 bekannter. In der Regel führt ALS innerhalb von drei bis fünf Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tod. Unterschieden wird die sporadische Variante von der erblich bedingten („familiären“) Form, die nur etwa 10 Prozent der Erkrankungen ausmacht. In beiden Fällen ist die Krankheitsentstehung noch nicht genau verstanden. Zwar konnten Wissenschaftler dank jüngster Fortschritte in der DNA-Sequenzierungstechnologie mehrere Gene identifizieren, deren Mutation eine Prädisposition für ALS darstellt. Diese Mutationen erklären jedoch lediglich die Ursache von weniger als 25 Prozent aller Krankheitsfälle.

Bei der Krankheitsentstehung wirken wohl mehrere Genveränderungen zusammen

Nun haben Forscher der [Ulmer Universitätsklinik für Neurologie](#) (Rehabilitations- und Universitätsklinik Ulm) und der schwedischen [Universität Umeå](#) das Erbgut von 426 ALS-Patienten, die mindestens einen weiteren erkrankten Verwandten hatten, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (mittels sogenannter „Gesamt-Exom-Sequenzierung“). Die Wissenschaftler um Professor Jochen Weishaupt und Professor Peter Andersen konnten bei ALS-Patienten drei so genannte Spleißstellen-Mutationen in der C-terminalen Domäne des Gens KIF5A identifizieren, die zu einem Funktionsverlust des entsprechenden Gens führen. Bei drei untersuchten Familien war die Vererbung der Krankheit über mehrere Generationen hinweg an eine solche Mutation gekoppelt. Darüber hinaus fanden die Autoren bei etlichen Patienten mit familiärer ALS eine Anreicherung des *Einzelnukeotid-Polymorphismus* (Single Nucleotide Polymorphism/SNP) rs113247976, der ebenfalls das KIF5A-Gen betrifft. „Bei sechs Prozent der familiären ALS-Patienten konnten wir diesen Polymorphismus nachweisen und wiederum 50 Prozent von ihnen hatten mindestens eine Mutation in einem anderen bekannten ALS-Gen. Dies deutet darauf hin, dass bei der Krankheitsvererbung oft mehrere Gendefekte zusammenwirken“, erklären Professor Weishaupt und der Erstautor Dr. David Brenner. Von allen genetischen Veränderungen, die seit 1993 weltweit bei ALS-Patienten gefunden wurden, sei rs113247976 der häufigste genetische Faktor, der zur Krankheitsentstehung beitrage.

Auch andere neurologische Erkrankungen mit dem betroffenen Gen assoziiert

Das KIF5A-Gen ist der Bauplan für ein Protein, das am Transport von Substanzen im Axon einer Nervenzelle beteiligt ist. Die Studienergebnisse unterstreichen also die Bedeutung von

intrazellulären Transportprozessen bei der ALS-Krankheitsentstehung. Zudem sind weitere neurologische Erkrankungen mit unterschiedlichen Veränderungen im KIF5A-Gen assoziiert (hereditäre spastische Paraplegie, Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 2, *Neonatal intractable myoclonus*). In Zukunft könnten die nun veröffentlichten Erkenntnisse zu neuen molekularen Therapieansätzen beitragen.

„Zusammenfassend fügt diese Studie KIF5A zu einer stetig wachsenden Liste von Genen hinzu, die ALS verursachen, und sie erweitert das Spektrum von Mutationen in diesem Gen“, betont Professor Albert Ludolph, Ärztlicher Direktor der Ulmer Universitätsklinik für Neurologie. Die hohe Prävalenz des SNP KIF5A rs113247976 bei familiären ALS-Patienten befeuere zudem die Hypothese eines Zusammenspiels verschiedener Gendefekte in einem Patienten. Dies könnte auch einen Teil der sporadisch, nicht familiär auftretenden ALS-Fälle genetisch erklären.

Die Studie wurde in Deutschland vor allem vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF), von der [Deutschen Forschungsgemeinschaft \(ALS-Register Schwaben\)](#), von der [deutschen Gesellschaft für Muskelkranke](#) (MND-NET) sowie der [Baden-Württemberg Stiftung](#) unterstützt.

Literaturhinweis:

David Brenner, Rüstem Yilmaz, Kathrin Müller, Torsten Grehl, Susanne Petri, Thomas Meyer, Julian Grosskreutz, Patrick Weydt, Wolfgang Ruf, Christoph Neuwirth, Markus Weber, Susana Pinto, Kristl G. Claeys, Berthold Schrank, Berit Jordan, Antje Knehr, Kornelia Günther, Annemarie Hübers, Daniel Zeller, The German ALS network MND-NET, Christian Kubisch, Sibylle Jablonka, Michael Sendtner, Thomas Klopstock, Mamede de Carvalho, Anne Sperfeld, Guntram Borck, Alexander E. Volk, Johannes Dorst, Joachim Weis, Markus Otto, Joachim Schuster, Kelly del Tredici, Heiko Braak, Karim M. Danzer, Axel Freischmidt, Thomas Meitinger, Tim M. Strom, Albert C. Ludolph, Peter M. Andersen and Jochen H. Weishaupt. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. Brain. [DOI: 10.1093/brain/awx370](#)

Text und [Medienkontakt](#): Annika Bingmann