

Genetische Ursachen neurodegenerativer Erkrankungen – Axonopathien

Ingo Kurth¹, Christian A. Hübner¹

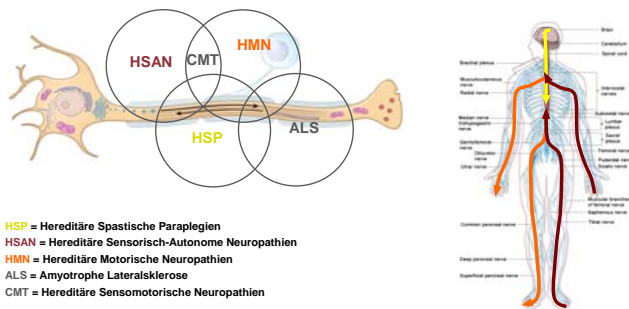
¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Jena

In einer alternden Gesellschaft spielen neurodegenerative Erkrankungen eine immer größere Bedeutung. Besonders kritisch ist offenbar das Langzeitüberleben von Axonen, die hochspezialisierte neuronale Zellfortsätze darstellen und beim Menschen eine Länge von bis zu einem Meter erreichen können. Erkrankungen, die sich vorwiegend an diesen Fortsätzen abspielen, werden als Axonopathien bezeichnet. Mit mehr als 100 ursächlichen Genen gehören sie zu den häufigsten erblichen Erkrankungen.

Zum Formenkreis der Axonopathien zählen die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die hereditären motorischen Neuropathien (HMN), die Spastischen Paraplegien (HSP / SPG), einige Formen der Spinalen Muskelatrophie (SMA), die Sensomotorischen Neuropathien (CMT / HMSN Typ 2) sowie die Sensorisch-Automen Neuropathien (HSAN). Abhängig davon, welche Nervenfasern vorrangig von der Erkrankung betroffen sind, resultieren unterschiedliche klinische Symptome wie eine Gangstörung oder Muskelschwäche, eine Arthropathie, autonome Dysfunktion oder der Verlust des Sensibilitäts- und Schmerzempfindens.

Unser Ziel ist es, die Diagnostik dieser Erkrankungen mit dem Verständnis ihrer Pathogenese zu kombinieren, um letztlich übergeordnete Konzepte der Neuroprotektion bis ins hohe Alter zu entwickeln.

Axonopathien – Spektrum überlappender klinischer Bilder



Bei den Axonopathien können unterschiedliche Nervenfasern von der Degeneration betroffen sein (s. Schema, rechts), jedoch zeichnet sich die Krankheitsgruppe durch die im linken Schema angedeuteten klinischen Überlappungen aus. Gemeinsames morphologisches Korrelat der Erkrankungen ist die Dysfunktion langer Zellausläufer von Neuronen.

Mutationssuche bei Axonopathien

Mutationssuche mittels Hochdurchsatzsequenzierung: „Next-Generation-Sequencing“

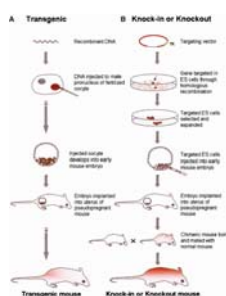


Axonopathien sind genetisch sehr heterogen, Mutationen in über 100 verschiedenen Genen können die Erkrankungen verursachen. Für die entsprechend aufwendige Suche nach der „Stecknadel im Heuhaufen“ - also der krankheitsursächlichen Mutation beim Patienten - kommen zunehmend neue Sequenzieretechnologien in Diagnostik und Forschung zum Einsatz (Institut für Humangenetik: Illumina, MiSeq).

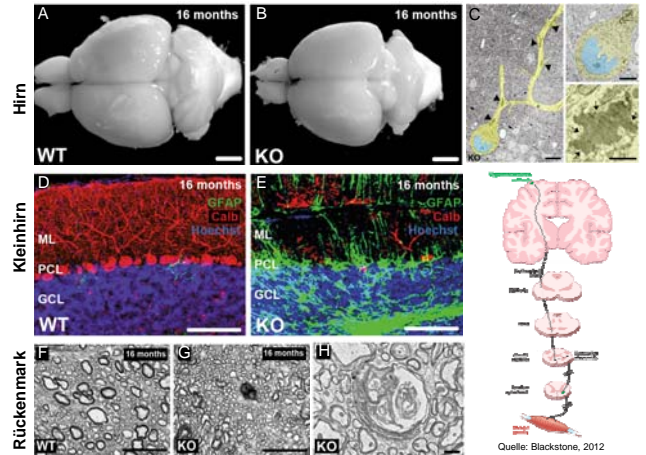
Vom Gen zur Funktion: Generierung von Mausmodellen



Die Mechanismen altersabhängiger Neurodegeneration lassen sich oft nur anhand komplexer Systeme, wie z.B. *in-vivo* Modellen, verstehen. Ein Schwerpunkt des Instituts besteht deshalb in der Generierung und Analyse von Mausmodellen zu humanrelevanten Axonopathien (Bild, ES-Zellinjektion; Katrin Schorr, Institut für Humangenetik / Core-Unit für transgene Tiere).



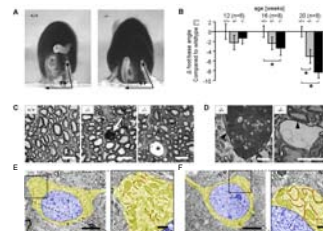
HSP15: Defekt des endo-lysosomalen Systems



HSP15-Modell: (A-E) SPG15-Knockoutmäuse weisen eine komplexe Neurodegeneration mit Verlust der Purkinje-Zellen des Kleinhirns und reaktiver Gliose auf. (F-H) Degeneration zentraler motorischer Nervenfasern bei KO-Mäusen.

Projekt: Mukhran Khundadze, Institut für Humangenetik; UKJ-Kollaboration: Elektronenmikroskopisches Zentrum (Dr. Nietzsche), AG Biomolekulare Photonik (Prof. Biskup), Institut für Biochemie I (Prof. Qualmann).

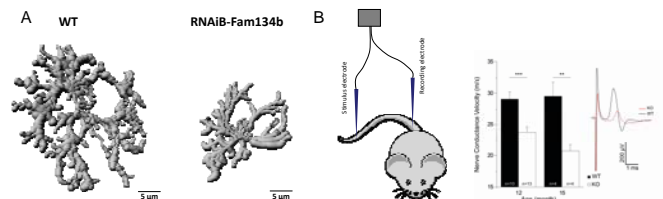
HSP31 und HMN5: Strukturdefekt des endoplasmatischen Retikulums



HSP31 / HMN5-Modell: (A-D) *Reep1*-Knockoutmäuse weisen eine progrediente Degeneration motorischer Nervenfasern auf. (E-F) Pathogenese liegt in einer veränderten Komplexität des endoplasmatischen Retikulums zugrunde. *Reep1* verfügt über sog. „Membrane-shaping“ Eigenschaften.

Projekt: Christian Beetz / Christian Hübner, Institut für klinische Chemie / Institut für Humangenetik; UKJ-Kollaboration: Elektronenmikroskopisches Zentrum (Dr. Westermann), Institut für Biochemie I (Prof. Qualmann, PD Dr. Kessels).

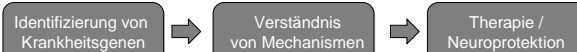
HSAN2: Defekt des Golgi-Apparates und des endoplasmatischen Retikulums



HSAN-Modell: (A) Depletion von *Fam134b*, das bei Patienten mit HSAN2 mutiert ist, führt in neuronalen Zellen zu morphologischen Veränderungen des Golgi-Apparates. (B) *Fam134b* KO-Mäuse weisen entsprechend dem humanen Phänotyp Veränderungen der sensorischen Nervenleitgeschwindigkeiten sowie Amplituden auf.

Projekt: Theresa Heinrich, Dr. A. Hübner, Institut für Humangenetik; UKJ-Kollaboration: Elektronenmikroskopisches Zentrum (Dr. Nietzsche), Institut für Biochemie I (Prof. Qualmann, PD Dr. Kessels).

Axonopathien – ein multidisziplinärer Ansatz



ausgewählte Literatur, Inst. für Humangenetik:

- Beetz et al, *Am J Hum Genet* (2012)
- Lausch et al, *Nature Genetics* (2011)
- Huebner et al, *Am J Hum Genet* (2011)
- Kurth et al, *Nature Genetics* (2009a)
- Kurth et al, *Nature Genetics* (2009b)
- Poët et al, *Proc Natl Acad Sci USA* (2006)

Förderung

