

Paper of the month, Januar 2018

Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS

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.

Brain. 2018 Jan 12. doi: 10.1093/brain/awx370. [Epub ahead of print]

Forscher der Ulmer Universitätsmedizin und des Forschungsverbundes für Motoneuronenerkrankungen „MND-NET“ haben Mutationen im KIF5A-Gen entdeckt, welche die erbliche Variante der neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) auslösen können. 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 – führt innerhalb von drei bis fünf Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tod. Die Krankheitsentstehung ist noch nicht genau verstanden.

Nun haben Wissenschaftler das Erbgut von 426 Patienten mit familiärer ALS mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (mittels sogenannter „Gesamt-Exom-Sequenzierung“). Die Forscher aus dem Forschungsverbund MND-NET 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 *Einzelnukleotid-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.“ Von allen genetischen Veränderungen, die seit 1993 weltweit bei ALS-Patienten gefunden wurden, sei rs113247976 der häufigste genetische Faktor, der zur Krankheitsentstehung beitrage.

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*).

„Zusammenfassend fügt diese Studie *KIF5A* zu einer stetig wachsenden Liste von Genen hinzu, die ALS verursachen, und erweitert das Spektrum von Mutationen in diesem Gen“, betont Professor Albert Ludolph, Ärztlicher Direktor der Ulmer Universitätsklinik für Neurologie. Die hohe Prävalenz des SNP rs113247976 bei familiären ALS-Patienten befeuert zudem die Hypothese eines Zusammenspiels verschiedener Gendefekte in einem Patienten.

Kommentar von:

Prof. Dr. Jochen Weishaupt; jochen.weishaupt@uni-ulm.de