

15. Januar 2018

---

## Veränderungen im KIF5A-Gen tragen zur ALS-Entstehung bei

Wissenschaftler der Universitäten Ulm und Umeå haben Mutationen entdeckt, die die familiäre Form der tödlichen Nervenkrankheit Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) auslösen können. Unter den nun gefundenen Veränderungen im KIF5A-Gen ist der bisher am häufigsten bei Patienten nachgewiesene genetische Faktor, der zur Entstehung einer ALS beiträgt. Diese in der renommierten Fachzeitschrift *Brain* erschienenen Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass der neurodegenerativen Erkrankung ein Zusammenspiel mehrerer Gendefekte zugrunde liegt. Zudem unterstreichen sie die Bedeutung von intrazellulären Transportprozessen bei der ALS-Krankheitsentstehung.

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* (1) 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 3 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 3-5 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tod. Unterschieden wird die sporadische Variante von der erblich bedingten („familiären“) Form, die nur etwa 10% 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% aller Krankheitsfälle.

Nun haben Forscher der Ulmer Universitätsklinik für Neurologie (Rehabilitations- und Universitätskliniken 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 „Gesamt-Exom-Sequenzierung“). Die Wissenschaftler um Prof. Jochen Weishaupt und Prof. Peter Andersen konnten bei ALS-Patienten 3 Spleißstellen-Mutationen in der C-terminalen Domäne des Gens KIF5A identifizieren, die zu einem Funktionsverlust des entsprechenden Gens führen. Bei 3 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 6% der familiären ALS-Patienten konnten wir diesen Polymorphismus nachweisen und wiederum 50% 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 Prof. 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.

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 Prof. Albert Ludolph, Ärztlicher Direktor der Ulmer Universitätsklinik für Neurologie. Die hohe Prävalenz des SNP KIF5A rs113247976 bei familiären ALS-Patienten befeuert zudem die Hypothese eines Zusammenspiels verschiedener Gendefekte in einem Patienten. Dies könnte auch einen Teil der sporadisch, nicht familiär auftretenden ALS-Fälle genetisch erklären.

Quelle: *Universität Ulm*

#### *Literatur:*

*David Brenner Rüstem Yilmaz Kathrin Müller et al.*

*Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS*

*Brain, awx370, <https://doi.org/10.1093/brain/awx370>*

<https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awx370/4797069>