

Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS

Die Arbeit unserer Arbeitsgruppen konzentriert sich auf die Aufklärung der Genetik, Epigenetik und der molekularen Mechanismen der ALS-Pathogenese.

Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2019 mit Hoch-durchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 560 Indexpatienten mit familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Dadurch steht eine umfangreiche „Inventur“ der Genetik familiärer ALS in Deutschland zur Verfügung, die Bedeutung für die neurogenetische Beratung, insbesondere auch innerhalb des deutschen ALS-Netzwerks (MND-NET) hat.

Die Auswertung dieser Daten trug bereits 2018 maßgeblich zur Entdeckung des neuen ALS-Gens KIF5A bei (Brenner et al., Brain, 2018). Dabei fanden sich sowohl hochpenetrante loss-of-function-Mutationen, als auch ein häufiger Polymorphismus (rs113247976) der offensichtlich eine niedrige Penetranz aufweist, aber in familiären ALS-Patienten hoch signifikant angereichert ist. In 2019 wurden die ersten Ergebnisse bezüglich der mechanistischen Aufarbeitung von KIF5A-Mutationen bei der ALS erzielt. In einem Projekt wird eine genetisch veränderte Mauslinie (knock-in) generiert, welches für die weitere Forschung von großem Wert sein wird, genauso wie Experimente mit iPSC-basierten humanen Motoneuronen mit KIF5A-Mutation.

Aufbauend auf den humangenetischen Entdeckungen, werden in weiteren Projekten die molekulargenetischen Mechanismen von weiterer uns entdeckter ALS-Gene bearbeitet und neue Krankheitsmodelle entwickelt. Dies gilt beispielsweise für das vom Ulmer ALS-Team in Zusammenarbeit mit Prof. Peter Andersen (Umea, Schweden) entdeckte Krankheitsgen TBK1 (Freischmidt et al., 2015, Nature Neuroscience). Hier werden momentan mehrere genetisch veränderte Mauslinien, unter anderem eine von unserer Arbeitsgruppe generierte konditionelle mTBK1-knock-in-Maus, charakterisiert. Eine erste Arbeit im Mausmodell über die genetische Interaktion von TBK1 mit einem weiteren ALS-Gen (SOD1) wurde 2019 bereits in einem hochrangigen Journal zur Publikation angenommen (Brenner et al., J Exp Med, 2019). In den vergangenen 2 Jahren konnten von unserer Arbeits-gruppe Veränderungen von bestimmten nicht Protein-kodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS

Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern nachgewiesen werden (Freischmidt et al., 2014, Brain). In einem Anschlussprojekt erforschen wir aktuell die molekularen Mechanismen welche für die beobachteten microRNA-Veränderungen verantwortlich sind. Hierdurch konnten bereits 3 homologe RNA-bindende Proteine identifiziert werden. Eine entsprechende Publikation befindet sich momentan in Revision (Brain). Darüber hinaus werden nichtkodierende RNAs als mögliche Biomarker der ALS weiterentwickelt.

Des Weiteren wird von uns die bislang kaum untersuchte Rolle des peripheren, angeborenen Immunsystems, speziell von Monozyten, bei der ALS untersucht. Im Rahmen der ALS-

Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Monozyten hin zu einem pro-inflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Diese Arbeiten (u.a. 2016 in Acta Neuropathologica publiziert (Zondler et al.)), wurden 2019 in einer multizentrischen Untersuchung weitergeführt welche von der französischen Thierry-Latran-Stiftung finanziert wird.



Auswahl an aktuellen Publikationen:

1. Müller K, Brenner D, Weydt P, Meyer T, Grehl T, Petri S, Grosskreutz J, Schuster J, Volk AE, Borck G, Kubisch C, Klopstock T, Zeller D, Jablonka S, Sendtner M, Klebe S, Knehr A, Günther K, Weis J, Claeys KG, Schrank B, Sperfeld AD, Hübers A, Otto M, Dorst J, Meitinger T, Strom TM, Andersen PM, Ludolph AC, Weishaupt JH; German ALS network MND-NET: Comprehensive analysis of the mutation spectrum in 301 German ALS families. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Apr 12. pii: jnnp-2017-317611. doi: 10.1136/jnnp-2017-317611. [Epub ahead of print]
2. Brenner D, Yilmaz R, Müller K, Grehl T, Petri S, Meyer T, Grosskreutz J, Weydt P, Ruf W, Neuwirth C, Weber M, Pinto S, Claeys KG, Schrank B, Jordan B, Knehr A, Günther K, Hübers A, Zeller D; German ALS Network MND-NET, Kubisch C, Jablonka S, Sendtner M, Klopstock T, de Carvalho M, Sperfeld A, Borck G, Volk AE, Dorst J, Weis J, Otto M, Schuster J, Del Tredici K, Braak H, Danzer KM, Freischmidt A, Meitinger T, Strom TM, Ludolph AC, Andersen PM, and Weishaupt JH: Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. Brain, 2018. doi: 10.1093/brain/awx370. [Epub ahead of print]
3. Brockmann SJ, Freischmidt A, Oeckl P, Müller K, Ponna SK, Helferich AM, Paone C, Reinders J, Kojer K, Orth M, Jokela M, Auranen M, Udd B, Hermann A, Danzer KM, Lichtner P, Walther P, Ludolph AC, Andersen PM, Otto M, Kursula P, Just S and Weishaupt JH: CHCHD10 mutations p.R15L and p.G66V cause motoneuron disease by haploinsufficiency. Hum Mol Genet, 2018. 27: p. 706-7157
4. Freischmidt A, Müller K, Zondler L, Weydt P, Volk AE, Božič AL, Walter M, Bonin M, Mayer B, von Arnim CA, Otto M, Dieterich C, Holzmann K, Andersen PM, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Serum microRNAs in patients with genetic amyotrophic lateral sclerosis and pre-manifest mutation carriers. Brain 2014;137(Pt 11):2938-50
5. Zondler L, Müller K, Khalaji S, Bliedehäuser C, Ruf WP, Grozdanov V, Thiemann M, Fundel-Clemes K, Freischmidt A, Holzmann K, Strobel B, Weydt P, Witting A, Thal DR, Helferich AM, Hengerer B, Gottschalk KE, Hill O, Kluge M, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Peripheral monocytes are functionally altered and invade the CNS in ALS patients. Acta Neuropathol 2016;132(3):391-411



Erfahren Sie mehr unter:

www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/bereiche-der-neurologie/klinik-fuer-neurologie/ag-weishaupt.html