

# Wege und Ziele der HSP-Forschung

Ein Hauptkrankheitsbild – verschiedene Krankheiten

Identifizierung der genetischen Ursachen

molekulare Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## verschiedene klinische Ausprägung

reine vs. komplizierte Formen

früher vs. später Krankheitsbeginn

schnell vs. langsam fortschreitend

# verschiedene Erbgänge

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

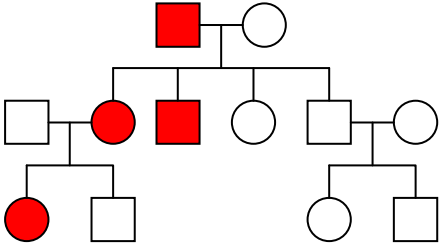
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

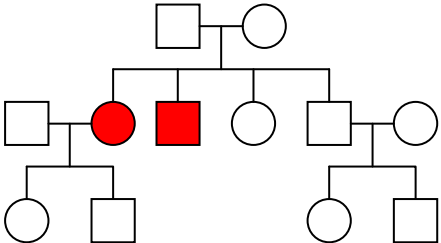
Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

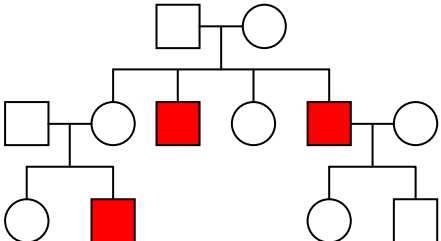
dominant  
(70-80%)



rezessiv  
(20-30%)



X – chromosomal  
(sehr selten)



sporadisch (scheinbar ?)

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## verschiedene Gene

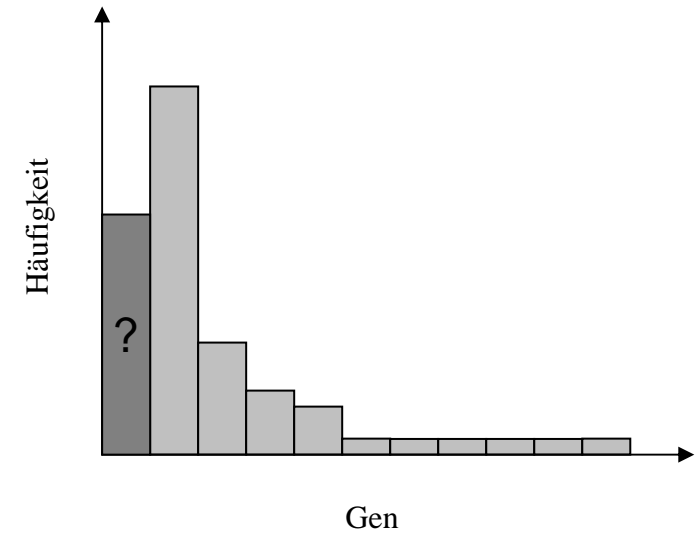
### dominante HSP (>15)

SPG4 – Spastin: ca. 40%

SPG3 – Atlastin: ca. 10%

SPG31 – REEP1: ca. 5%

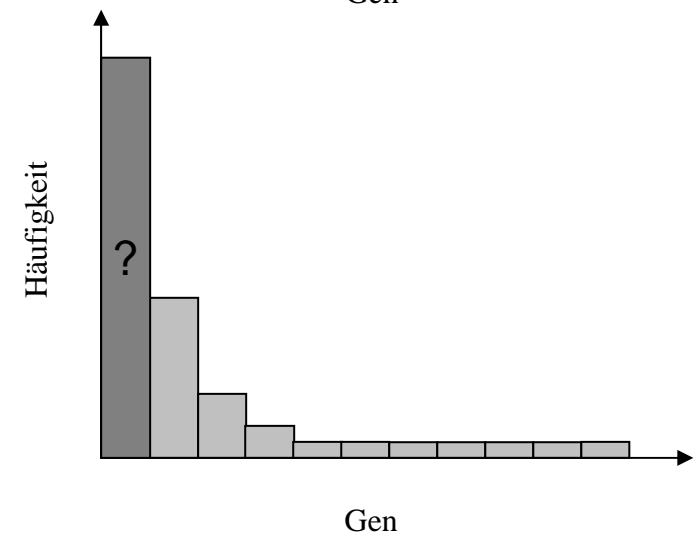
SPG10 – KIF5A: ca. 3%



### rezessive HSP (>20)

SPG11 – Spatacsin: ca. 15%

SPG7 – Paraplegin: ca. 5%



# Finden eines neuen HSP-Gens

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

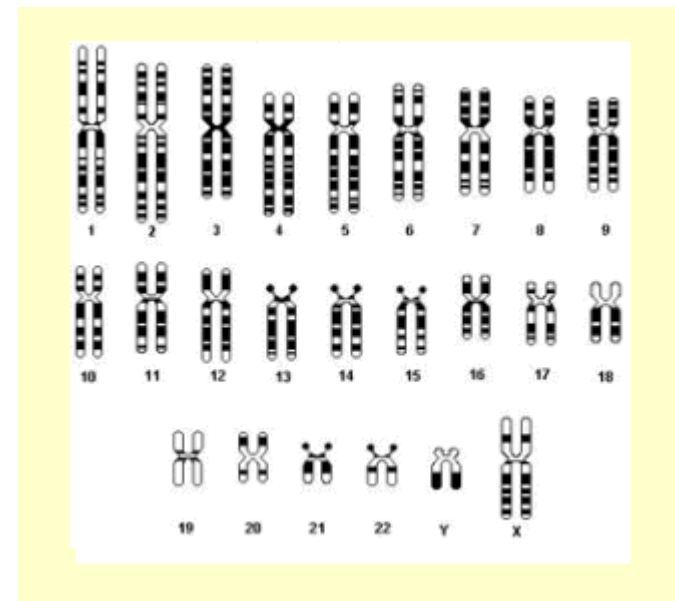
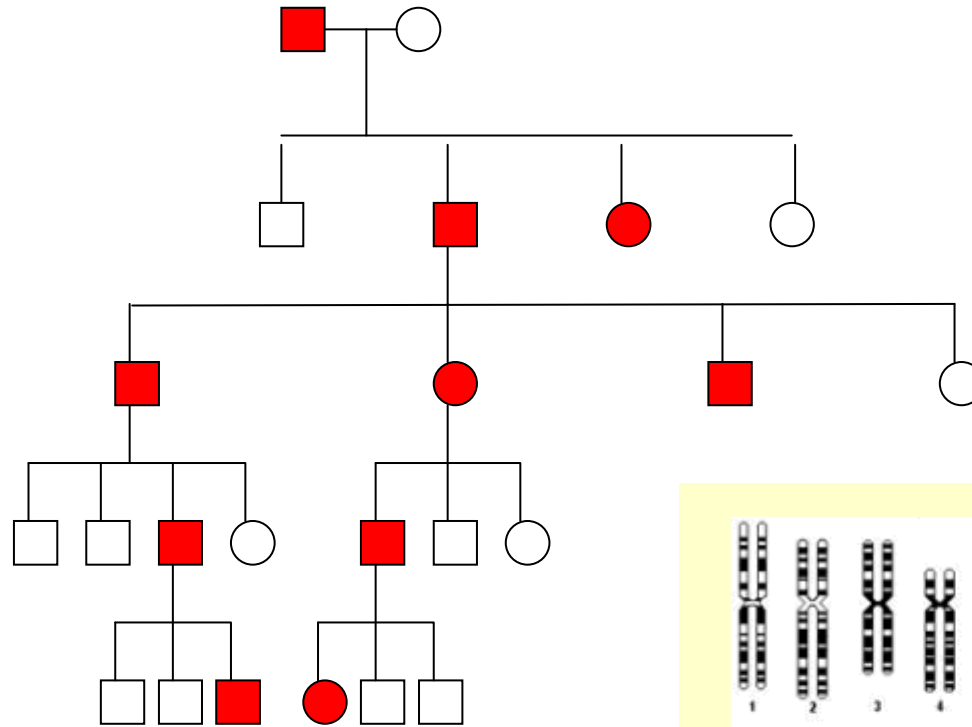
Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache



ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

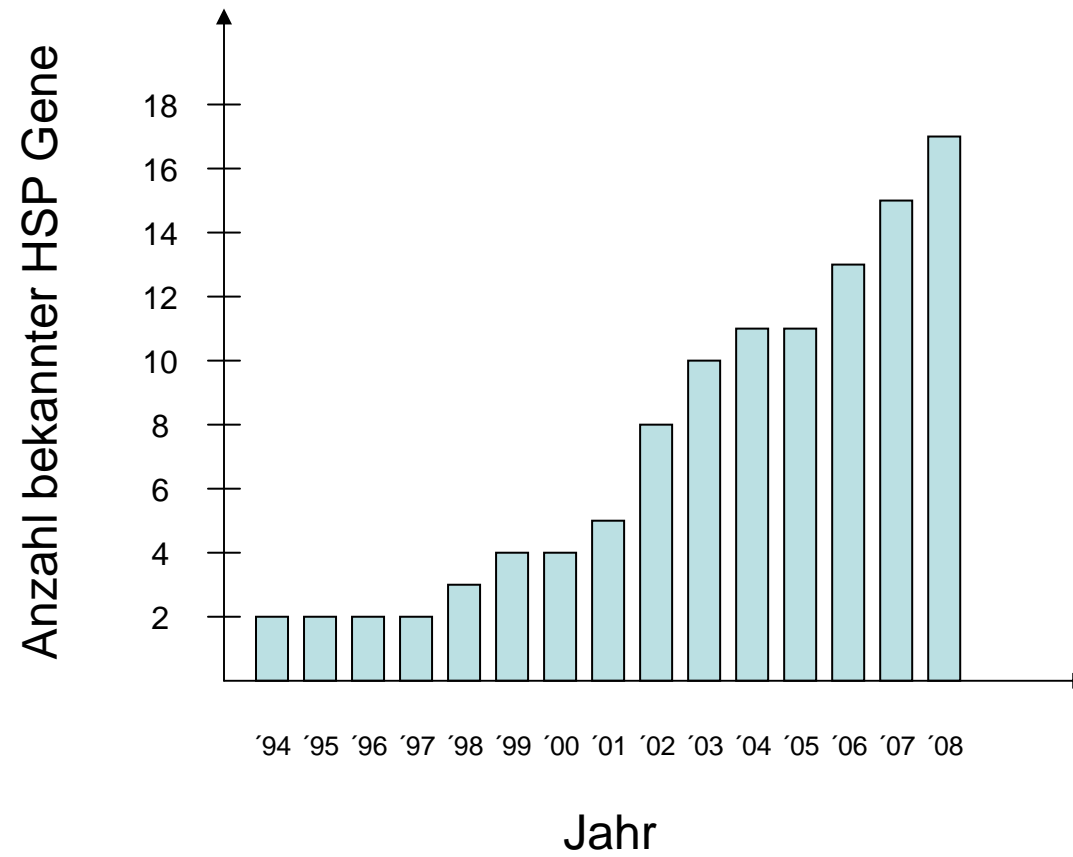
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## Genidentifizierung seit 1994



# Aktueller Stand

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

Locus	Vererbung	Chromosom	Typ	Gen bzw. Produkt
SPG1	X-linked	Xq28	rein / kompliziert	L1-CAM
SPG2	X-linked	Xq22	rein / kompliziert	PLP
SPG3A	AD	14q11-q21	rein	Atlastin
SPG4	AD	2p21-p24	rein / kompliziert	Spastin
SPG5	AR	8q12-q13	rein	CYP7B1
SPG6	AD	15q11	rein	NIPA1
SPG7	AR	16q24.3	rein / kompliziert	Paraplegin
SPG8	AD	8p24	rein	Strumpellin
SPG9	AD	10q23.3-q24.2	kompliziert	- ? -
SPG10	AD	12q13	rein	KIF5A
SPG11	AR	2q33.1	rein	spatacsin
SPG12	AD	19q13	rein	- ? -
SPG13	AD	2q24-q34	rein	HSP60
SPG14	AR	3q27-q28	kompliziert	- ? -
SPG15	AR	14q22-q24	kompliziert	Spastizin
SPG16	X-linked	Xq11.2	rein / kompliziert	- ? -
SPG17	AD	11q12-q14	kompliziert	Seipin
SPG18	-	reserved	-	-
SPG19	AD	9q33-q34	rein	- ? -
SPG20	AR	13q12.3	kompliziert	Spartin
SPG21	AR	15q22.31	rein	Maspardin
SPG22	-	reserved	-	-
SPG23	AR	1q24-q32	kompliziert	- ? -
SPG24	AR	13q14	rein	- ? -
SPG25	AR	6q23.3-q24.1	rein	- ? -
SPG26	AR	12p11.1-12q14	kompliziert	- ? -
SPG27	AR	10q22.1-q24.1	rein	- ? -
SPG28	AR	14q21.3-q22.3	rein	- ? -
SPG29	AD	1p31.1-1p21.1	kompliziert	- ? -
SPG30	AR	2q37.3	kompliziert	- ? -
SPG31	AD	2p11.2	rein	REEP1
SPG32	AR	14q.???	rein	- ? -
SPG33	AD	10q24.2	rein	ZFYVE27

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

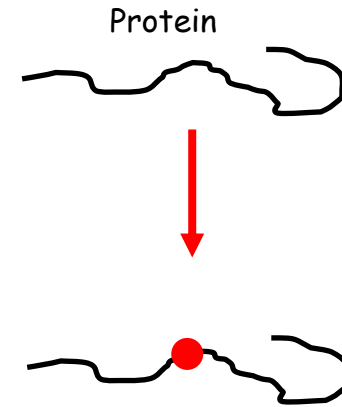
in „eigener“ Sache

# Molekulargenetische Diagnose

(Suche nach ursächlichen Mutationen)

Austausch

AGACAGATAGT  
↓  
AGATAGATAGT



Verlust

AGACAGATAGT  
↓  
AGAC-----AGT



Zugewinn

AGACAGATAGT  
↓  
AGACAGATCTAGT



# Vereinfachung der diagnostischen Möglichkeiten

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

## HSP-spezifischer Diagnostik-Chip

(Prof. Schöls, R.  
Schüle; Tübingen)

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

Locus	Vererbung	Chromosom	Typ	Gen bzw. Produkt
SPG1	X-linked	Xq28	rein / kompliziert	L1-CAM
SPG2	X-linked	Xq22	rein / kompliziert	PLP
SPG3A	AD	14q11-q21	rein	Atlastin
SPG4	AD	2p21-p24	rein / kompliziert	Spastin
SPG5	AR	8q12-q13	rein	CYP7B1
SPG6	AD	15q11	rein	NIPA1
SPG7	AR	16q24.3	rein / kompliziert	Paraplegin
SPG8	AD	8p24	rein	Strumpellin
SPG9	AD	10q23.3-q24.2	kompliziert	- ? -
SPG10	AD	12q13	rein	KIF5A
SPG11	AR	2q33.1	rein	spatacsin
SPG12	AD	19q13	rein	- ? -
SPG13	AD	2q24-q34	rein	HSP60
SPG14	AR	3q27-q28	kompliziert	- ? -
SPG15	AR	14q22-q24	kompliziert	Spastizin
SPG16	X-linked	Xq11.2	rein / kompliziert	- ? -
SPG17	AD	11q12-q14	kompliziert	Seipin
SPG18	-	reserved	-	-
SPG19	AD	9q33-q34	rein	- ? -
SPG20	AR	13q12.3	kompliziert	Spartin
SPG21	AR	15q22.31	rein	Masparidin
SPG22	-	reserved	-	-
SPG23	AR	1q24-q32	kompliziert	- ? -
SPG24	AR	13q14	rein	- ? -
SPG25	AR	6q23.3-q24.1	rein	- ? -
SPG26	AR	12p11.1-12q14	kompliziert	- ? -
SPG27	AR	10q22.1-q24.1	rein	- ? -
SPG28	AR	14q21.3-q22.3	rein	- ? -
SPG29	AD	1p31.1-1p21.1	kompliziert	- ? -
SPG30	AR	2q37.3	kompliziert	- ? -
SPG31	AD	2p11.2	rein	REEP1
SPG32	AR	14q.???	rein	- ? -
SPG33	AD	10q24.2	rein	ZFYVE27

# Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

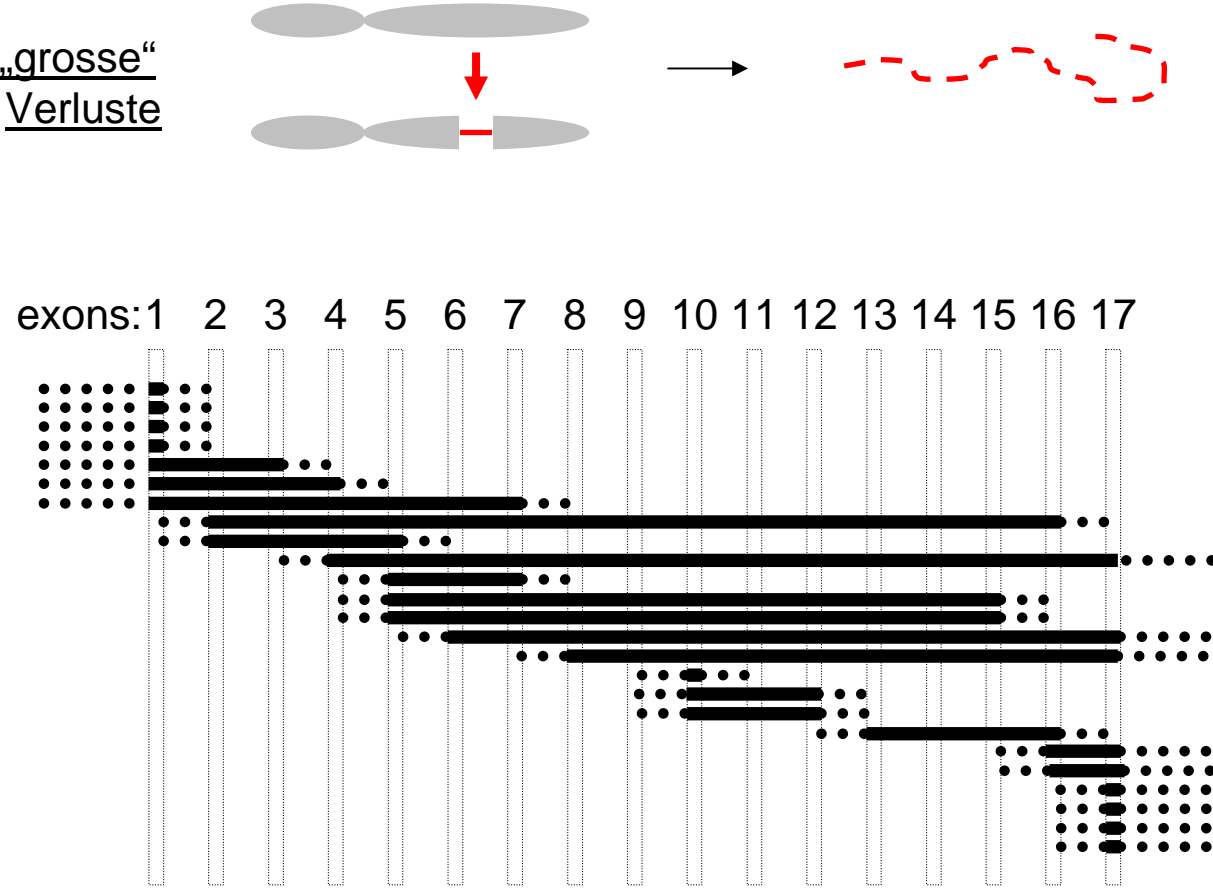
Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache



Beetz et al, 2006

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare Diagnose

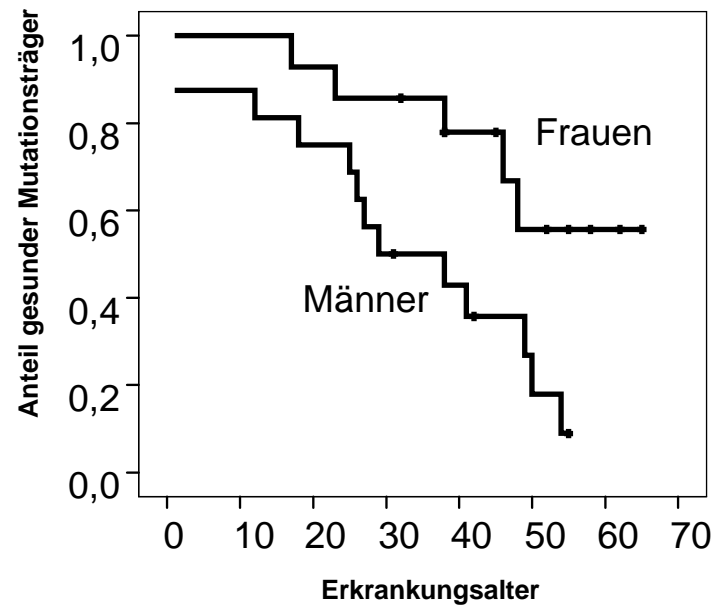
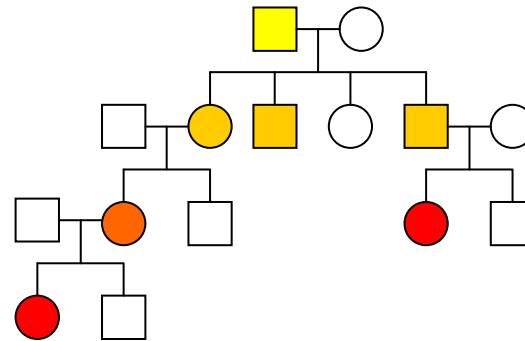
Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## Mutation gefunden!

### Alles erklärt?



*Mitne-Neto et al, 2007*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

**im Reagenzglas**

**im Zellen**

**im Organismus**

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

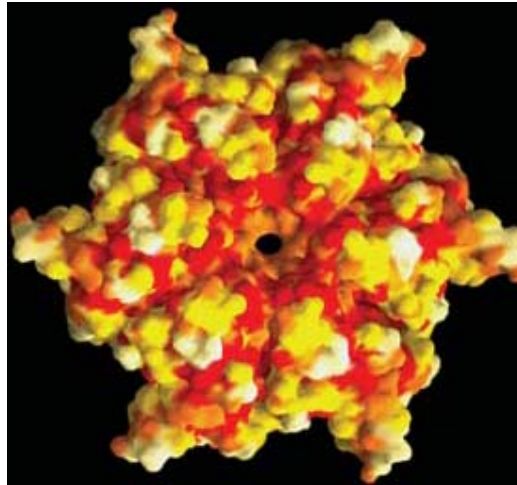
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

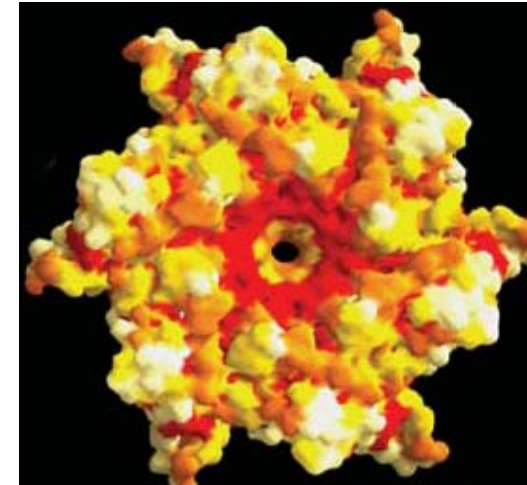
Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## im Reagenzglas – I



**normal**



**mutiert**

mutiertes Spastin lagert sich anders zusammen

*Roll-Mecak und Vale, 2008*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

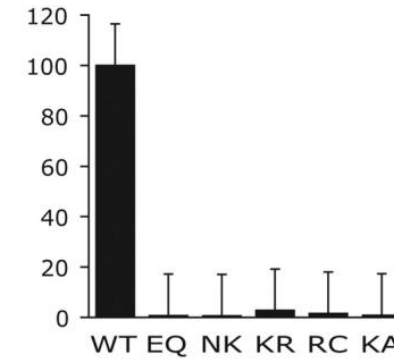
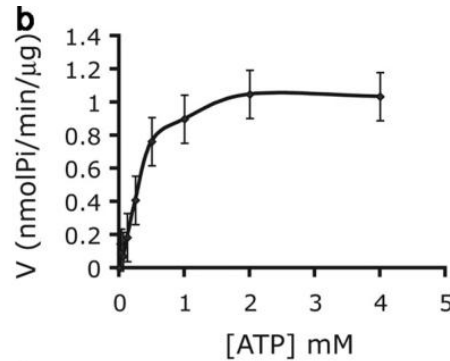
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

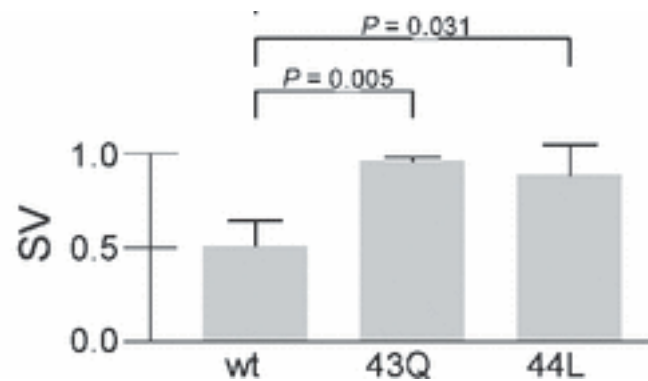
## im Reagenzglas II



Spastin verbraucht Energie

mutiertes Spastin  
kann Energie nicht nutzen

*Evans et al., 2005*



Mutationen beeinflussen Spastins Stabilität

*Schickel et al., 2007*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

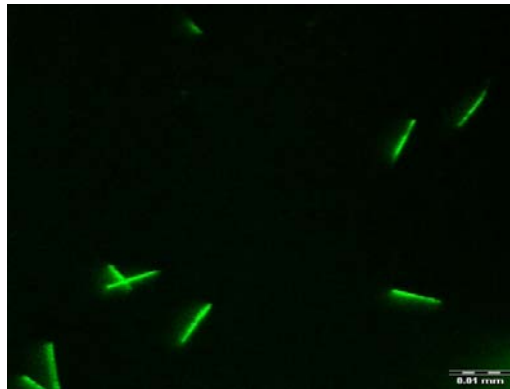
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

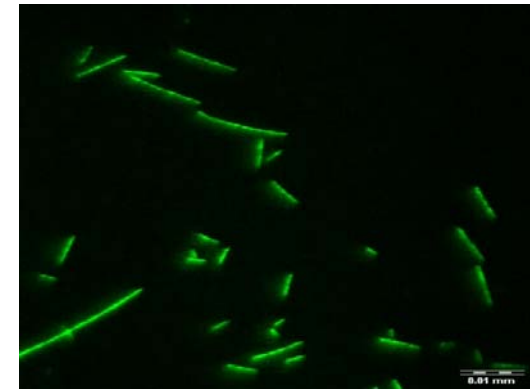
Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## im Reagenzglas - III



normal



mutiert

mutiertes Kinesin (SPG10) transportiert langsamer

*Ebbing et al., 2008*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

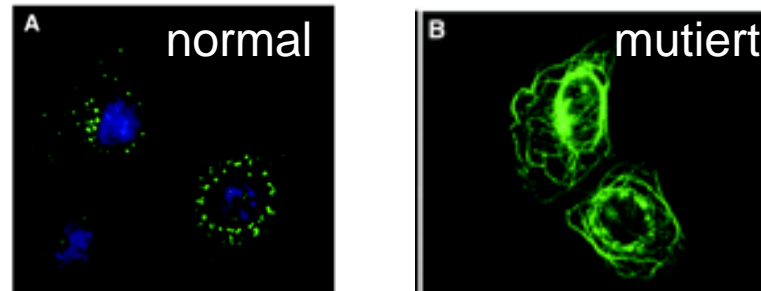
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

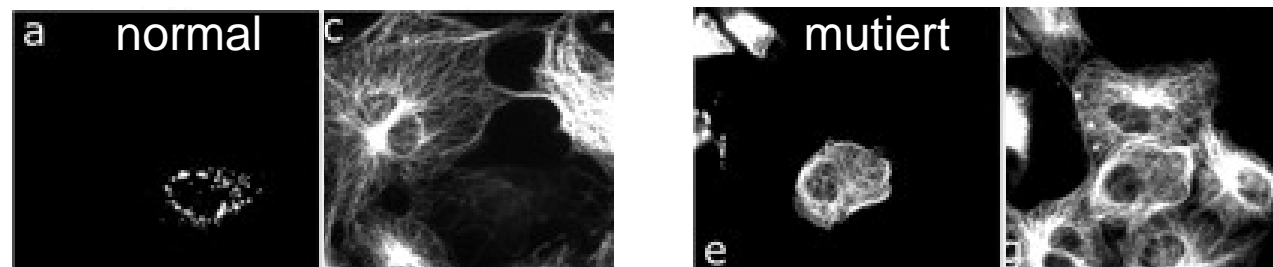
in „eigener“ Sache

## in Zellen – I (Haut, Muskel)



mutiertes Spastin  
hat geänderte Verteilung in der Zelle

*Errico et al., 2002*



mutiertes Spastin kann Zellgerüst nicht umbauen

*Evans et al., 2005*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

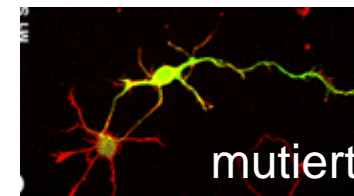
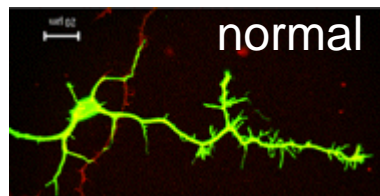
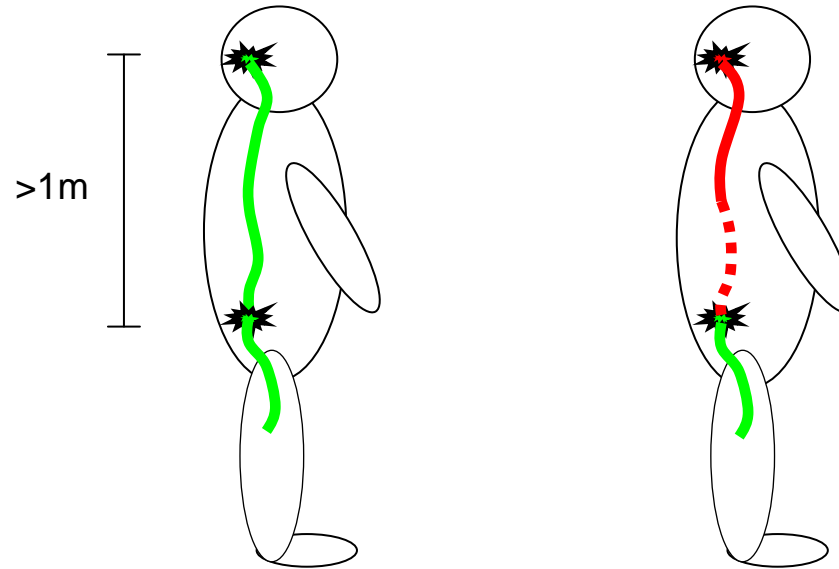
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## in Zellen – II (Nervenzellen)



mutiertes Spastin hat Einfluss auf Axonverzweigung

*Solowska et al., 2008*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

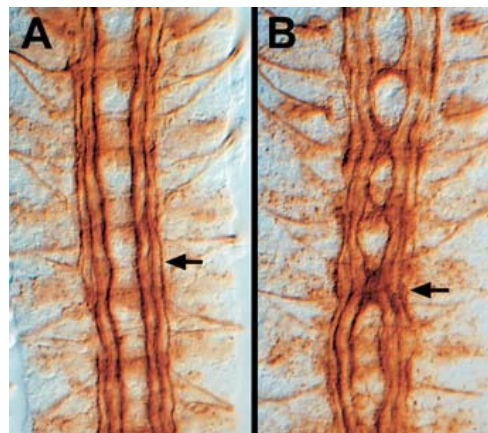
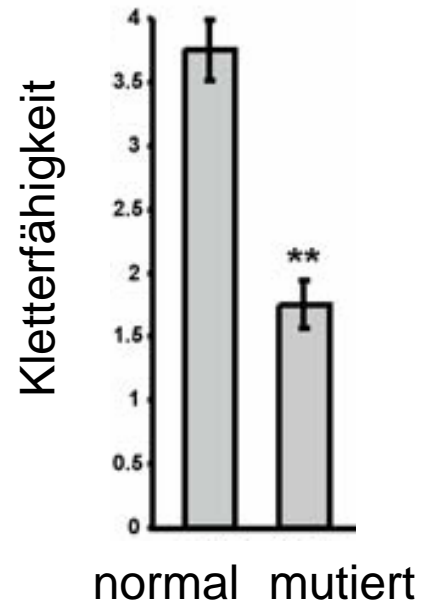
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## im Organismus I (Fruchtfliege)



*Sherwood et al., 2005*

## im Organismus II (Zebrafisch)

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

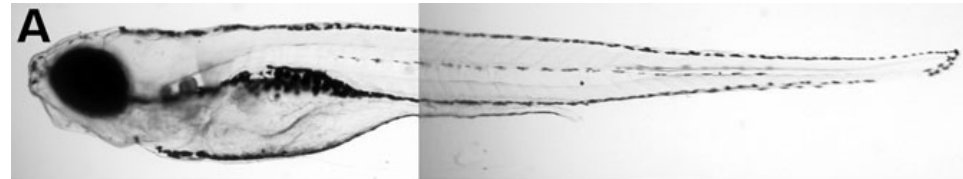
Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

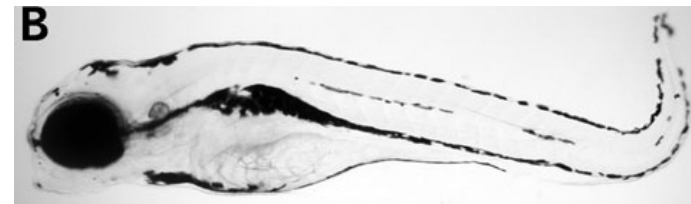
Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

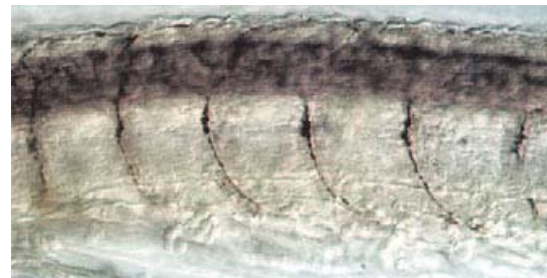
in „eigener“ Sache



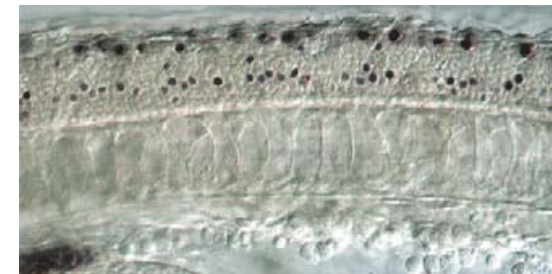
normal



mutiert



normal



mutiert

*Wood et al., 2006*

# im Organismus III (Maus - Bewegungsfähigkeit)

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

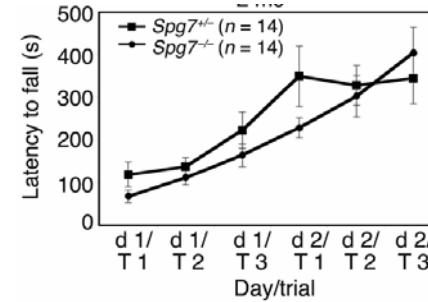
Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

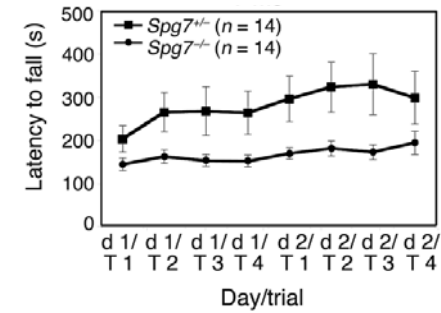
in „eigener“ Sache



## SPG7



nach  
2 Monaten

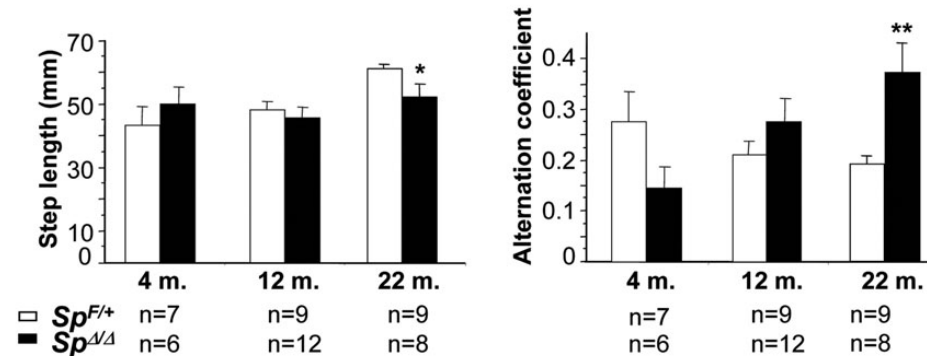


nach  
12 Monaten

*Ferreirinha et al., 2004*

**A**

## Footprint analysis



## SPG4

*Tarrade et al., 2006*

## im Organismus IV (Maus – Morphologie Rückenmark)

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

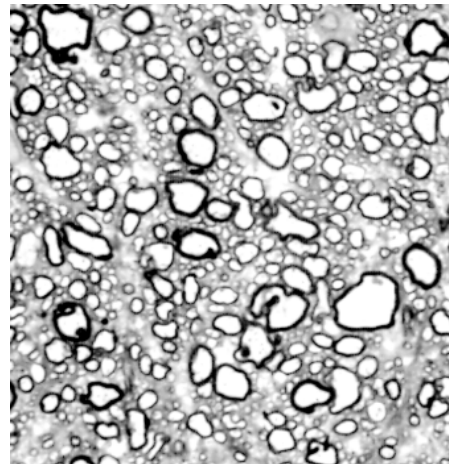
Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

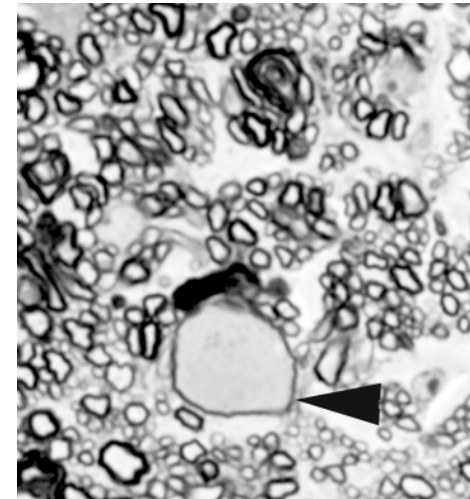
Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

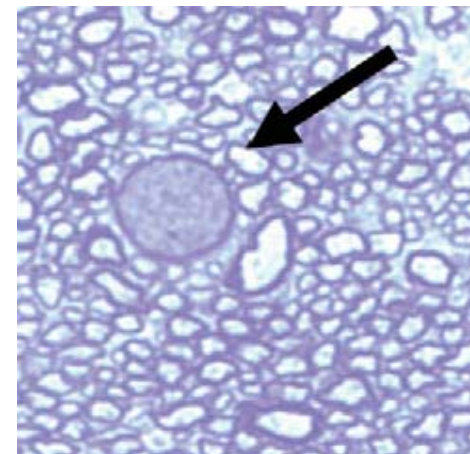
in „eigener“ Sache



normal



SPG4 Maus



SPG7 Maus

*Ferreirinha et al., 2004; Tarrade et al., 2006)*

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

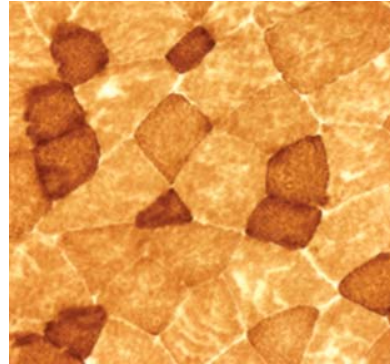
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

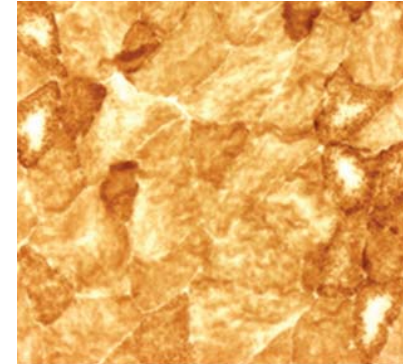
Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## im Organismus V (Energieumsatz SPG7 Maus)

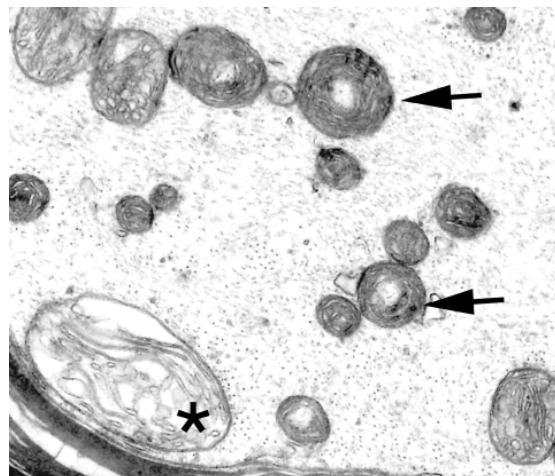


normal



SPG7 Maus

gestörter Energieumsatz in Muskeln



Verkümmerung  
der Mitochondrien

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

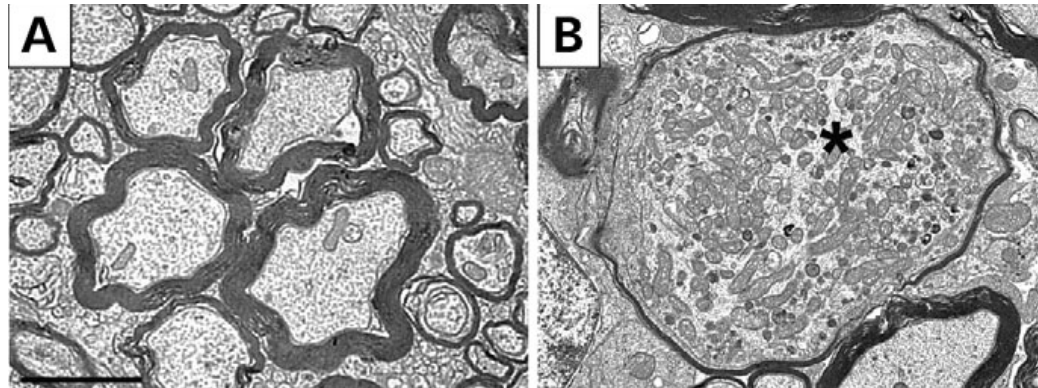
molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

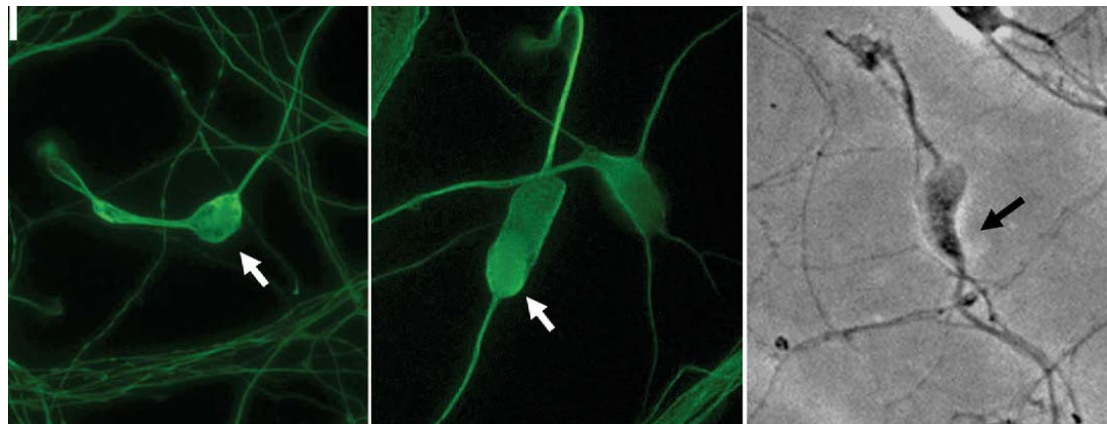
## im Organismus VI (axonaler Transport SPG4 Maus)



normal

SPG4 Maus

„Stau“ im Axon



# gestörte Vorgänge

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

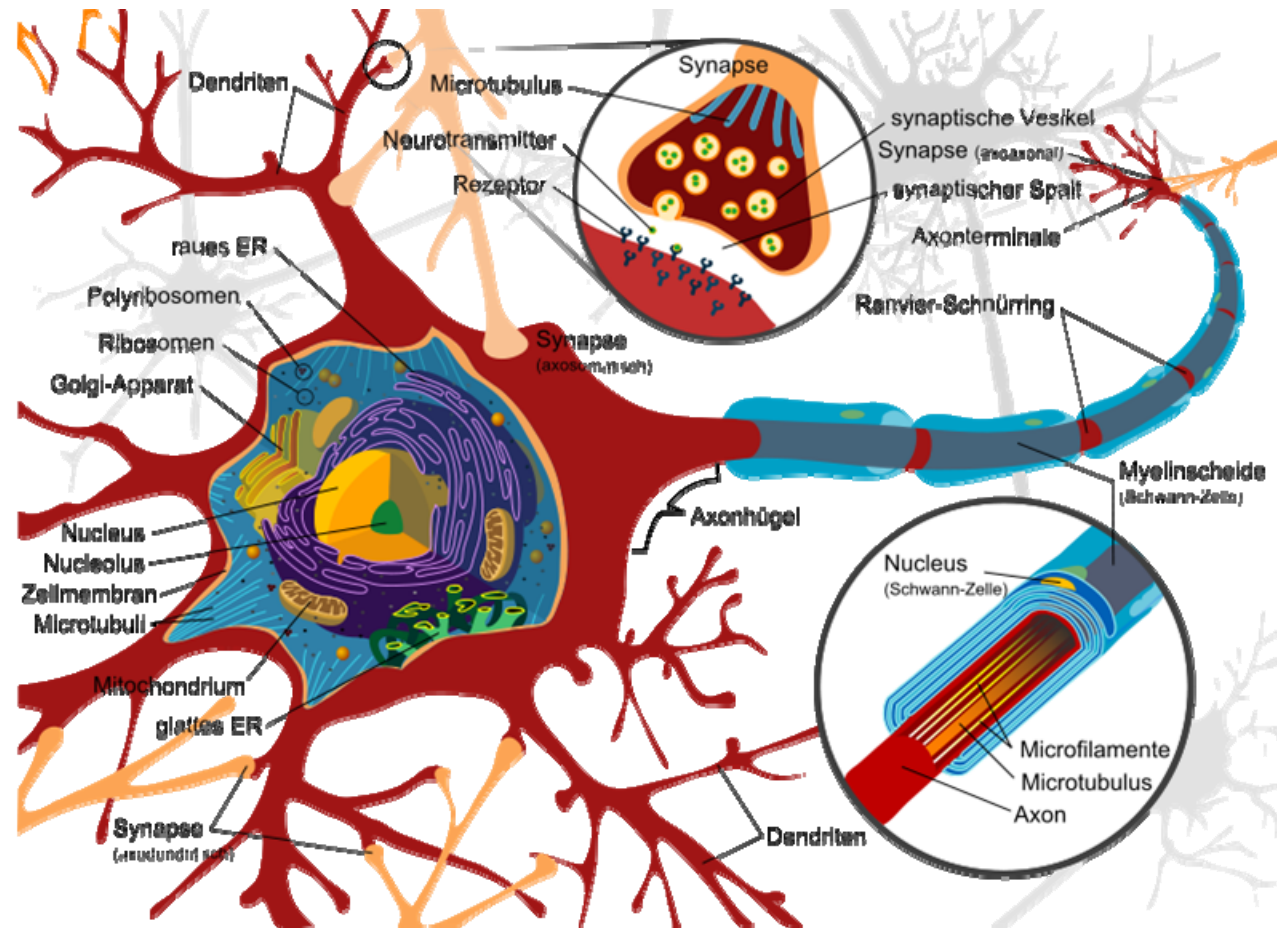
Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache



- Axonaler Auswuchs
- Myelinisierung
- Transport im Axon
- Zellskelett
- Energiegewinnung
- Signalwege
- Verschaltung?
- Vesikelinhalt?
- ?

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

in „eigener“ Sache

## Konsequenzen für Therapieansätze

### ungeeignet:

Ernährung  
Vitaminzufuhr  
Proteinzufuhr  
Organtransplantation  
Hirnstimulation

### pharmakologische Screens (Zell- und Mausmodelle)?

Wegfangen toxisches Produkt  
Unterstützung Proteinfaltung  
Änderung Genexpression  
Signalwege blockieren/aktivieren

...

### ursächlich (=Gentherapie)!

ein Hauptkrankheitsbild,  
verschiedene Krankheiten

Identifizierung  
der genetischen Ursachen

molekulare  
Diagnose

Wirkung der Mutationen

Schlussfolgerungen

**in „eigener“ Sache**

## Deutsches Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen

(German Network für Hereditary Movement Disorders – GeNeMove)

Registrierung  
(Symptome, Erbgang, Erkrankungsalter,  
Progression)

DNA (Blutproben)

Zellen (Haut-, Muskelbiopsien)

[www.genemove.org](http://www.genemove.org)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !