

Mutationen u. Patholyphysiologie bei Silver Syndrom/dHMN-V

Christian Windpassinger, Graz

SPG17 (Silver Syndrom, OMIM: #270685) ist eine komplizierte Form der hereditären spastischen Paraplegie, die durch spastischen Gang und Atrophien der kleinen Handmuskulatur charakterisiert ist. Durch positionelle Klonierung konnte BSCL2 als krankheitsverursachendes Gen identifiziert werden. Es wurden bisher zwei Fehlsinn-Mutationen (N88S; S90L) in insgesamt acht Familien nachgewiesen. Beide Mutationen liegen in der einzigen N-Glykosylierungsstelle von Seipin (Gen-Produkt von BSCL2). Durch Deglykosylierungsexperimente konnten wir zeigen, dass beide Mutationen diese N-Glykosylierung des Proteins verhindern, was zu einer Fehlfaltung des mutierten Proteins führt. Kolokalisationsexperimente mit Calretikulin bestätigten, dass Seipin ein integrales Membran-Protein des endoplasmatischen Retikulums ist. Weiterführende biochemische und zellbiologische Versuche zeigten, dass mutiertes Seipin zytoplasmatische Einschlusskörperchen bildet. Die zumeist auf eins bzw. zwei pro Zelle limitierten konzentrischen Körperchen sind um den Nukleus in der Nähe der Centrosomen angeordnet, was zu einer Funktionseinschränkung der Centrosomen und des Mikrotubuli-Apperates führen könnte. Die Aggregation von Seipin kann somit als mögliche Ursache der Degeneration peripherer Neuronen bei Silver Syndrom angesehen werden.