

HSP: Vom Gen zur Klinik

Christian Beetz, Universitätsklinikum Jena, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

SPG31 ist die dritthäufigste genetische Form der HSP. Sie wird autosomal dominant vererbt und ist in der Regel mit einer klinisch reinen Symptomatik assoziiert. Das für SPG31 verantwortliche Gen ist *REEP1*. Die Funktion dieses Gens bzw. seines Proteinproduktes sind größtenteils unbekannt. Da jedoch das Mutationsspektrum einen *loss of function* Mechanismus nahe legt, sind *gene replacement* Strategien ein denkbarer, vom Wissen um die Genfunktion primär unabhängiger, therapeutischer Ansatz.

Wir haben zwei verschiedene murine knockout Linien für *Reep1* etabliert. In beiden Linien resultiert die genetische Manipulation im Verlust der *Reep1* Expression. Die Tiere entwickeln einen abnormalen Gang, dessen Kennzeichen eine Außenrotation der Hinterbeine, ein häufiges „Hüpfen“ statt Schreiten sowie ein abgesenkter Hinterkörper ist. Diese Merkmale sind gut mit dem Vorliegen einer Schwäche der Hinterextremitäten als einem der Hauptmerkmale spastischer Spinalparalysen vereinbar. Das Vorliegen auch einer Spastik wird durch ausgeprägte Kloni im Leitertest angezeigt. Eine Quantifizierung dieser Phänotypen erfolgte mittels der Parameter *foot-base-angle* (Schwäche) und *correct-ladder-steps* (Spastik). Homozygote Tiere sind demnach ab einem Alter von fünf Monaten betroffen und progredieren zumindest über die nächsten drei Monate deutlich. Heterozygote Tiere zeigen einen späteren und milderen Beginn sowie ein langsames Fortschreiten.

Unsere Daten sprechen für das Vorliegen eines relevanten HSP Tiermodells mit einem gut quantifizierbaren, progredienten und Gendosis-abhängigen Phänotyp. Wir haben daher mit der Rückführung des Gens mittels adenoviraler Vektoren begonnen um zu untersuchen, ob sich die HSP-Symptomatik abmildern, verzögern oder gar verhindern lässt. Ein Erfolg dieser Experimente könnte möglicherweise eine Basis für eine spätere Überführung in SPG31 Patienten darstellen.