

Muskeldystrophie infolge Anoctamin-5-Mutationen

Klinische und molekulargenetische Befunde

Muskeldystrophien stellen eine heterogene Gruppe von Erbkrankheiten mit progressiver Muskelschwäche und Atrophien dar. Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) weisen eine vorwiegende Beteiligung der Becken- und Schultergürtelmuskulatur auf, wobei Manifestationsalter und Schwere der Erkrankung sehr variabel sind. Derzeit sind insgesamt 21 genetisch definierte LGMD-Subtypen bekannt [4, 5].

Die distalen Myopathien, die unterschiedliche Manifestationen an distalen Muskelgruppen aufweisen, sind ebenfalls eine große Gruppe von Muskeldystrophien mit bislang 9 identifizierten Gendefekten [9]. Besteht die Schwäche bevorzugt in der Wadenmuskeln wird dies als Miyoshi-Myopathie klassifiziert. Bei Miyoshi-Myopathie-Patienten fanden sich Mutationen im Dysferlin-Gen [2, 7].

Kürzlich wurden rezessive Mutationen im Gen für Anoctamin 5 (*ANO5*, MIM608662) bei Patienten mit Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD2L) und Miyoshi-Myopathie ohne Dysferlin-Defekte beschrieben [3, 6, 8]. Anoctamin 5 ist ein Protein mit 8 Transmembrandomänen, das zur Anoctamin-Familie gehört. Dominante Mutationen im *ANO5* sind mit gnathodiaphysealer Dysplasie (*GDD*, MIM 166260) assoziiert [12]. Die genaue Funktion von Anoctamin 5 ist bislang unbekannt. Es besteht eine hohe Homologie zu anderen Anoctaminen dieser Proteinfamilie. Anoctamin 1 und 2 stellen kalziumaktivierte Chloridkanäle dar [10,

13]. Deshalb wird angenommen, dass auch das *ANO5*-Gen für einen kalziumaktivierten Chloridkanal kodiert.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir 5 deutsche Patienten mit *ANO5*-Mutationen, die die phänotypische Variabilität illustrieren. Es wurde eine neue Mutation im *ANO5*-Gen identifiziert.

Methoden

Bei Patienten mit bislang nicht identifizierter Muskeldystrophie mit deutlicher CK (Kreatinkinase)-Erhöhung (>5fach) und möglicher autosomal-rezessiver Vererbung wurden molekulargenetische Analysen des *ANO5*-Gens vorgenommen.

Sechs Patienten hatten eine LGMD als Phänotyp und 3 Patienten eine Miyoshi-Myopathie. Immunhistochemisch hatten sich keine Hinweise auf eine der bekannten Muskeldystrophien ergeben (Antikörper gegen Dystrophin, Emerin, die Sarkoglykane α , β , δ , γ , Laminin $\alpha 2$, die Dystroglykane, Dysferlin, Caveolin, Utrophin und Spektrin). Auch Westernblot-Untersuchungen mit Antikörpern gegen Dysferlin und Calpain 3 waren normal und die *FKRP* („fukutin-related protein gene“) -Mutation p.L276I war nicht nachweisbar gewesen.

Zur Identifikation der *ANO5*-Mutation c.191dupA wurde Exon 5 mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert



Abb. 1 ▲ Patientin 1 mit Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp. Auffällig sind linksbetonte Atrophien am Oberschenkel und ein positives Trendelenburg-Zeichen links

Hier steht eine Anzeige.



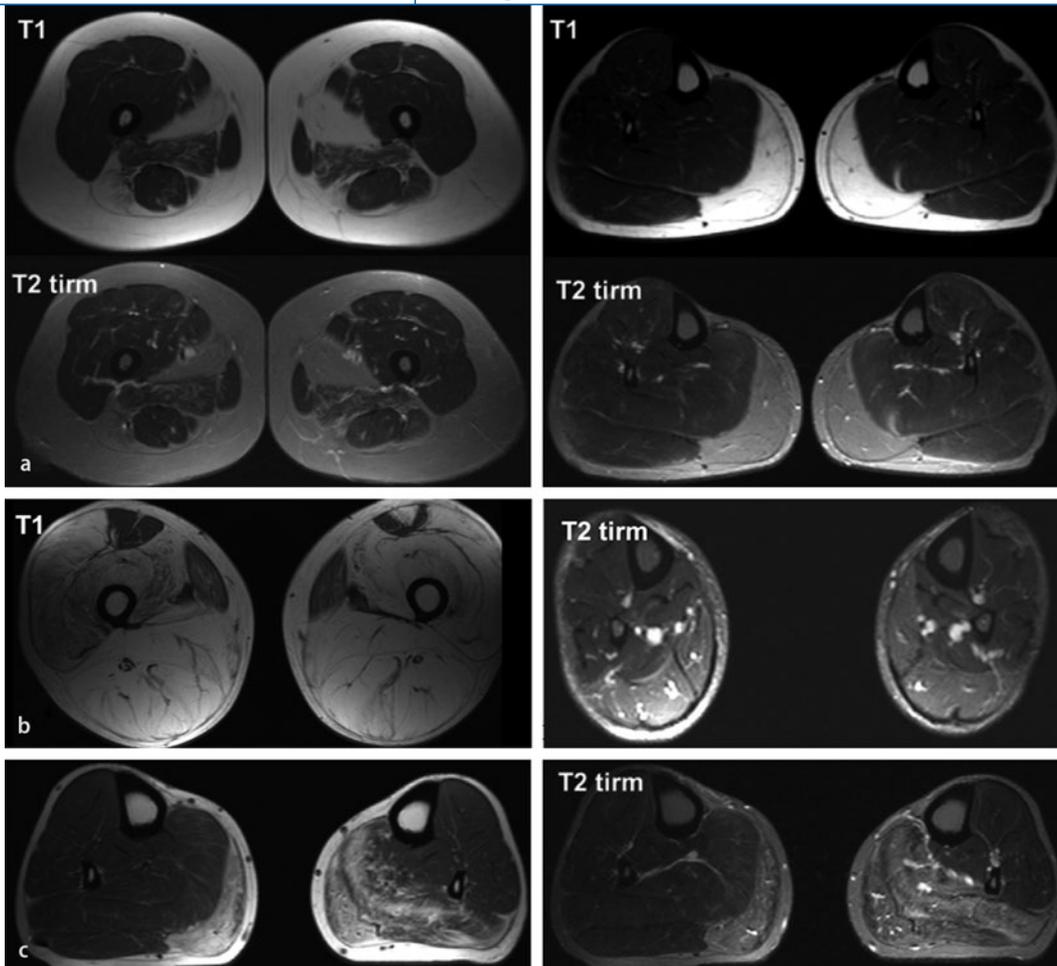


Abb. 2 ◀ **a** MRT der Ober- und Unterschenkel von Patientin 3b. **b** MRT des Oberschenkels von Patient 3a. **c** MRT des Unterschenkels von Patient 4

und anschließend direkt sequenziert. Bei den Patienten, die nicht homozygot für die Mutation c.191dupA waren, wurden die Exone 13, und 20 mittels PCR amplifiziert und sequenziert. Bei dem Patienten, der keine zweite Mutation in Exon 5, 13 und 20 trug, wurde der gesamte kodierende Bereich des *ANO5*-Gens sequenziert (Primersequenzen werden gerne auf Anfrage zur Verfügung gestellt).

Bei allen Indexpatienten wurden eine Muskelbiopsie (Patientin 1: M. biceps brachii, Patient 2: M. vastus lateralis, Patient 3: M. rectus femoris, Patient 4: M. gastrocnemius) entnommen. Die histologische Aufarbeitung nach Standardmethoden umfasste die Färbungen bzw. Reaktionen Hämatoxylin-Eosin (HE), Gomori-Trichom, ATPase, Succinatdehydrogenase (SDH), Periodic-acid-schiff-Reaktion (PAS), Sudanschwarz und saure Phosphatase.

Ergebnisse

Klinische Fallbeschreibungen

Patientin 1

Eine 70-jährige Patientin klagt über Gangbeschwerden seit dem 64. Lebensjahr. Sie kippe häufig mit der linken Hüfte ab, außerdem sei ihr aufgefallen, dass der linke Oberschenkel dünner geworden sei (▶ **Abb. 1**).

Untersuchungsbefund. Linksbetonte Atrophien der Oberschenkel, beinbetontes Gliedergürtelsyndrom mit Paresen der Armabduktion (Medical Research Council [MRC] 4), Beugung im Kniegelenk (MRC 4), Beinabduktion (MRC 3) und Hüftstreckung (MRC2). Trendelenburg-Zeichen beidseits nachweisbar, Aufrichten aus der Hocke nur mittels Gowers-Manöver, Zehen- und Hackengang erschwert. In der Familie keine Muskelbeschwerden. CK deutlich erhöht (30fach). Elektromyographie (EMG) mit myopathischen Ver-

änderungen im M. biceps brachii und im M. vastus lateralis links, dort auch pathologische Spontanaktivität. Elektrokardiographie (EKG), Langzeit-EKG und Echokardiographie normal.

Patient 2

Ein 52-jähriger Patient beklagt seit 14 Jahren eine zunehmende Schwäche in den Armen und Beinen und Muskelschwund im Bereich der Oberschenkel, Waden und Beugeseiten der Ober- und Unterarme. Darüber hinaus werden Schmerzen in Ruhe und unter Belastung im Bereich des Schultergürtels und der Adduktoren beklagt. Treppensteigen gelinge nur mit Festhalten am Geländer, das Aufstehen aus der Hocke sei erschwert.

Untersuchungsbefund. Hüftgürtelparese (MRC 2–3). Linksbetonte Muskelatrophie der Ober- und Unterschenkelmuskulatur beidseits, Zehen- und Hackengang erschwert, monopediales Hüpfen verplumpt, Aufrichten aus der Ho-

cke mit Gowers-Manöver. Trendelenburg-Gang. In der Familie keine Muskel-erkrankung. CK um das 14fache erhöht. EMG von M. vastus med. und M. gastrocnemius links myopathisch. Magnetresonanztomographie (MRT) der Oberschenkel beidseits ausgeprägte, linksbetonte fettige Degeneration der gesamten Oberschenkelmuskulatur beidseits ohne Ödem. EKG normal.

Patient 3a

Ein 56-jähriger Patient leide seit dem 40. Lebensjahr an einer langsam progredienten schmerzlosen linksbetonten Kraftminderung in den Beinen. Die Gehstrecke betrage 500 m, das Treppensteigen sei erschwert.

Untersuchungsbefund. Linksbetonte Parese im Hüftgürtel (MRC 4) ohne Atrophien, Aufstehen aus dem Liegen erschwert, Aufstehen aus der Hocke nur mit Gowers-Manöver, monopodales Hüpfen nicht möglich, Zehengang erschwert. CK 18fach erhöht. Familienanamnestisch keine Muskelerkrankung bekannt, bei der Schwester (Patientin 3b) jedoch persistierende CK-Erhöpfung gemessen. MRT der Oberschenkel beidseits ausgeprägte, linksbetonte fettige Involution der Oberschenkelmuskulatur. M. rectus femoris und M. sartorius beidseits die einzigen normal dargestellten Muskeln (Abb. 2b). M. sartorius beidseits Ödemsignal und Kontrastmittel (KM)-Enhancement. EMG des M. vastus lateralis rechts mit geringen Fibrillationen und gemischt myopathische und neurogene Willkürpotenziale. EKG und Echokardiographie normal.

Patientin 3b

Die 52-jährige Schwester von Patient 3a gibt an, dass sie beschwerdefrei ist. Sie habe weder eine Muskelschwäche noch Muskelschmerzen. In der klinischen Untersuchung keine Auffälligkeiten. CK persistierend erhöht (8- bis 11fach). Im MRT (Abb. 2a) M. adductor longus und Caput mediale des M. gastrocnemius beidseits sowie M. biceps femoris rechtsseitig fettige Degeneration und Ödem. EMG M. biceps brachii rechts myopathisch.

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2011 · 82:1596–1603 DOI 10.1007/s00115-011-3325-4
© Springer-Verlag 2011

M. Deschauer · P.R. Joshi · D. Gläser · F. Hanisch · G. Stoltenburg · S. Zierz Muskeldystrophie infolge Anoctamin-5-Mutationen. Klinische und molekulargenetische Befunde

Zusammenfassung

Rezessive Mutationen im Anoctamin-5 (ANO5)-Gen wurden vor kurzem bei Patienten mit Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD Typ 2L) und bei Patienten mit distaler Myopathie vom Typ Miyoshi identifiziert. Wir beschreiben fünf deutsche Patienten mit Muskeldystrophien infolge von ANO5-Mutationen. Es erfolgte ein Screening der häufigen Mutation c.191dupA sowie der Mutationen c.1295C>G und p.R758C durch Sequenzierung der Exone 5, 13 und 20. Zum Nachweis neuer Mutationen wurde der gesamte kodierende Abschnitt des ANO5-Gens sequenziert. Phänotypisch wiesen 3 Patienten eine LGMD auf, ein Patient eine distale Myopathie vom Typ Miyoshi und die Schwester eines Patienten eine asymptotische HyperCKämie. Das Manifestationsalter war 64, 38 und 40 Jahre bei den Patienten mit LGMD und 23 Jahre bei dem Patienten mit distaler Myopathie. Die 4 manifesten Patienten zeigten eine auffallend asymmetrische Muskel-

beteiligung. Alle Patienten trugen zumindest auf einem Allel die Mutation c.191dupA. Zwei Patienten mit LGMD waren homozygot für diese Genveränderung. Der dritte LGMD-Patient und seine Schwester mit HyperCKämie waren compound heterozygot für die Mutationen c.191dupA und eine neue Mutation p.T548I. Der Patient mit distaler Myopathie wies auf dem zweiten Allel die Mutation p.R758C auf. Mutationen im ANO5-Gen scheinen eine relativ häufige Ursache einer Muskeldystrophie in Deutschland darzustellen. Eine sehr späte Erstmanifestation ist möglich und auch eine asymptotische HyperCKämie kann vorkommen. Klinisch ist eine asymmetrische Manifestation typisch.

Schlüsselwörter

Anoctamin 5 · ANO5-Gen · Gliedergürtelmuskeldystrophie · Distale Miyoshi-Myopathie · Mutation

Muscular dystrophy due to mutations in anoctamin 5. Clinical and molecular genetic findings

Summary

Recessive mutations in the anoctamin 5 (ANO5) gene have been recently identified in families with limb girdle muscular dystrophy (LGMD2L) and distal non-dysferlin Miyoshi myopathy. Anoctamin 5 is supposed to be a putative calcium-activated chloride channel. We report five German patients (four index patients) with muscle dystrophy due to mutations in the ANO5 gene. Sequencing of the ANO5 exons 5, 13 and 20 was performed to screen for a common c.191dupA mutation and two other reported mutations (c.1295C>G and p.R758C). The whole coding region of the ANO5 gene was sequenced to identify new mutations. Phenotypically, three patients showed LGMD and one patient Miyoshi type distal myopathy. One sibling had asymptomatic hyperCKemia. The age at onset was 64, 38 and 40 years in patients with LGMD and 23 years in the patient with distal myopathy. The four symptomatic patients showed remarkable asymmetric muscle in-

volvement. There was marked CK elevation (11 to 30 times). Electron microscopy showed multifocal gaps in the sarcolemmal membrane. All patients harboured the common c.191dupA mutation in at least one allele. Two patients with LGMD were homozygous and the third patient and his asymptomatic sister were compound heterozygous for the c.191dupA mutation and a novel p.T548I mutation. The patient with distal myopathy harboured the p.R758C mutation in the second allele. Mutations in the ANO5 gene seem to be a relatively common cause of muscular dystrophy in Germany. Cases with late onset or asymptomatic hyperCKemia can occur. Clinically, asymmetric manifestation is typical.

Keywords

Anoctamin 5 · ANO5 gene · Limb girdle muscular dystrophy · Distal Miyoshi myopathy · Mutation

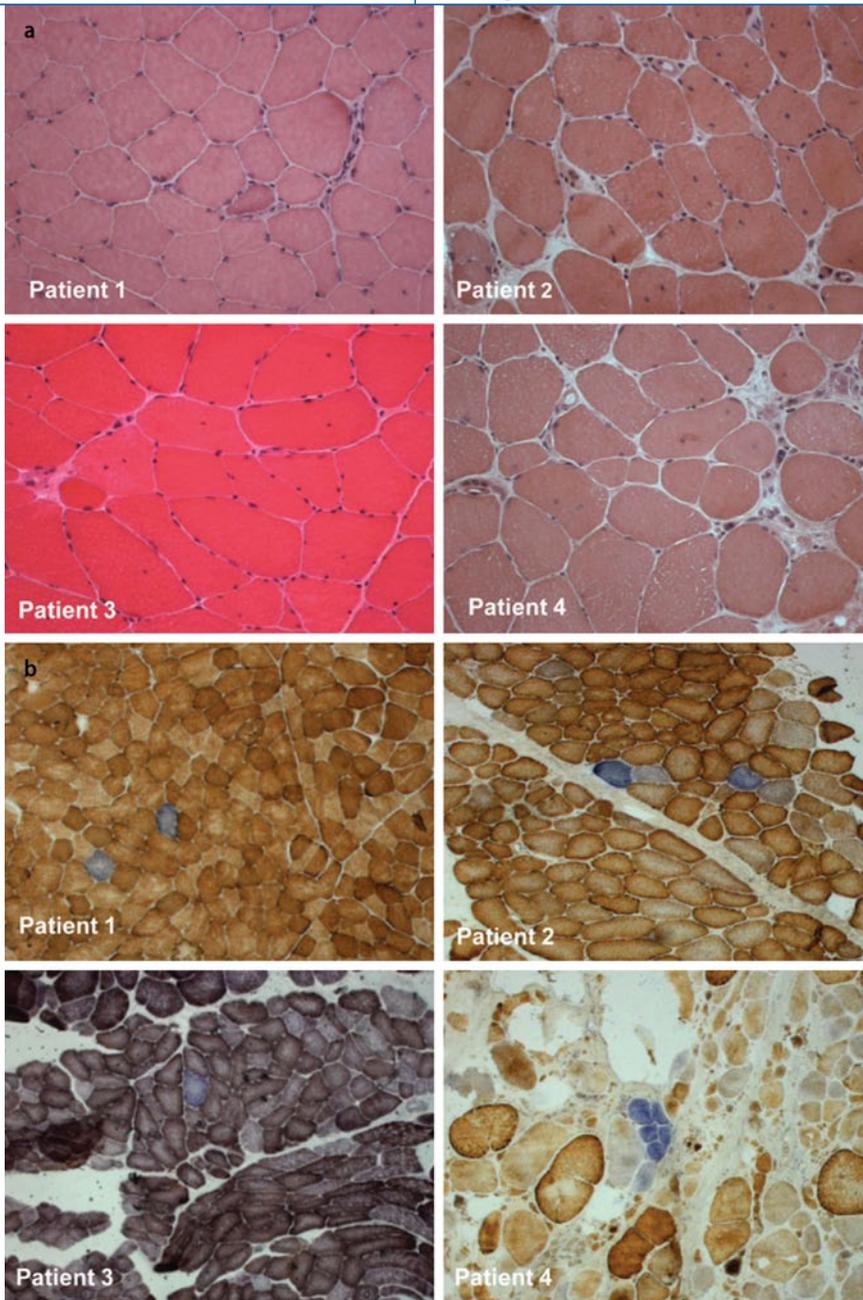


Abb. 3 **a** Die HE-Färbung (Vergr. 1:200) zeigt ein geringgradiges (Patienten 1 bis 3) bzw. ausgeprägtes (Patient 4) myopathisches Gewebssyndrom. **b** Die COX/SDH-Reaktion (Vergr. 1:50) zeigt eine leichte Vermehrung von COX-defizienten Fasern (Patient 1: 1%, Patient 2: 3%, Patient 3: 2%, Patient 4: 4%)

Patient 4

Ein 29-jähriger Patient bemerkt erstmalig bei Märschen während seines Wehrdienstes im Alter von 23 Jahren Probleme in der linken Wade mit Verhärtung der Muskulatur. Es fand sich eine 16fach erhöhte CK. Seit einem halben Jahr würden zusätzlich Muskelschmerzen in Ober- und Unterschenkeln und Oberarmen auftreten, die sich unter Anstrengung verstärkten und eine zunehmende Verschmächtigung der linken Wade sei aufgefallen.

Untersuchungsbefund. Deutlich linksseitig betonte Wadenatrophie, in der Einzelkraftprüfung linksbetonte Schwäche der Fußsenkung (MRC 4), Zehengang nur rechts möglich, Hackengang bei Verkürzung der Achillessehnen erschwert, Kniebeuge regelrecht. Sensibilität intakt. Familienanamnestisch keine Muskelbeschwerden zu eruieren. CK 13fach erhöht. MRT der Unterschenkel (**Abb. 2c**) im Caput mediale des M. gastrocnemius fettige Degeneration und Ödem auf beiden Seiten,

links auch im Caput laterale des M. gastrocnemius sowie im M. soleus Signalanhebungen. EMG rechter M. gastrocnemius mit geringen Fibrillationen und Fazikulationen, Willkürpotenziale normal konfiguriert. EKG normal.

Myohistologische Untersuchungsergebnisse

Bei allen Indexpatienten zeigte sich in der Muskelbiopsie histologisch entweder ein geringgradiges (Patient 1, 2, 3a) oder ausgeprägtes (Patient 4) myopathisches Gewebssyndrom (**Abb. 3a**). Dieses ist gekennzeichnet durch eine Variabilität der Faserdurchmesser, durch das Auftreten von einzelnen oder mehreren binneständigen Kernen und das Auftreten von Ringbinden (Patient 3a). Auffällig ist das gehäufte Vorkommen von verminderter oxidativer Enzymaktivität im Zentrum einzelner Muskelfasern sowie eine geringe Vermehrung von COX (Cyclooxygenase)-negativen Fasern (**Abb. 3b**). Bei keinem Patienten fanden sich Hinweise für eine pathologische Glykogen- oder Lipidspeicherung oder Ragged-red-Fasern. Elektronenmikroskopisch fanden sich bei Patient 2 und 4 multifokale Lücken im Sarkolemm und an denselben Stellen ein Fehlen der Kostameren (**Abb. 4**).

Molekulargenetische Ergebnisse

Die Mutation c.191dupA im ANO5-Gen ließ sich homozygot bei den Patienten 1 und 2 und heterozygot bei den Patienten 3a, 3b und 4 nachweisen (**Abb. 5a**). Zusätzlich war bei Patient 4 die bereits beschriebene Mutation p.R758C (c.2272C>T) heterozygot nachweisbar [3, 6, 8]. Bei Patient 3a konnte eine neue Mutation p.T548I (c.1643C>T) heterozygot nachgewiesen werden (**Abb. 5b**). Patientin 3b, die Schwester von Patient 3a, ist ebenso wie ihr Bruder „compoundheterozygot“ für die häufige Mutation c.191dupA und die neue Mutation p.T548I. Der gesunde Sohn von Patient 3a trägt nur die Mutation c.191dupA und die gesunde Tochter von Patient 3a nur die Mutation p.T548I.

Tab. 1 Klinische und genetische Daten von 4 Indexpatienten und einer asymptomatischen Schwester (3b) mit Anoctamin-5-Mutationen

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Erstmanifestation (Jahre)	Gliedergürtelsyndrom	Schwäche Wa- denmuskulatur	Myalgien	CK-Erhö- hung	Genotyp
1	W	70	64	+	–	–	30fach	c.191dupA / c.191dupA
2	M	52	38	+	+	+	14fach	c.191dupA / c.191dupA
3a	M	56	40	+	–	–	18fach	c.191dupA / p.T548I
3b	W	52	–	–	–	–	11fach	c.191dupA / p.T548I
4	M	29	23	–	+	+	13fach	c.191dupA / p.R758C

Diskussion

Bisher sind bei 18 Familien mit LGMD-Phänotyp (3 französisch-kanadisch, 3 deutsch und 12 britisch) und 8 Familien mit distaler Myopathie Typ Miyoshi (3 britisch, 2 deutsch, 2 finnisch und 1 niederländisch) rezessive Mutationen im *ANO5*-Gen identifiziert worden [3, 6, 8]. Wir beschreiben 4 weitere deutsche Indexpatienten (3 mit LGMD und einen mit distaler Myopathie Typ Miyoshi) sowie eine asymptomatische Mutationsträgerin mit HyperCKämie. Die Identifikation von 4 Indexpatienten in unserem Kollektiv von 9 Patienten mit bislang ungeklärter Muskeldystrophie zeigt, dass die Erkrankung in Deutschland keine Rarität darstellt.

Ein Manifestationsalter nach der 2. Lebensdekade und eine deutliche HyperCKämie sind charakteristische Kriterien für eine Muskeldystrophie mit Anoctamin-5-Mutationen [3, 6]. Die 14- bis 30fache CK-Erhöpfung bei unseren Patienten ist mit den bisher beschriebenen Fällen (2- bis 158fach) vergleichbar [3, 6]. Auch unsere Indexpatienten wiesen ein Manifestationsalter nach der 2. Lebensdekade auf. Im Unterschied zu den bisherigen Fällen mit Manifestationsalter zwischen der 3. und 6. Lebensdekade [3, 6] zeigt unsere Patientin 1, dass die Muskelschwäche auch erst in der 7. Lebensdekade auftreten kann. Alle 4 Indexpatienten zeigten eine asymmetrische Muskelbeteiligung, die mehr oder weniger deutlich in der klinischen Untersuchung auffiel und sich auch im MRT widerspiegelte, selbst bei der asymptomatischen Schwester. Die asymmetrischen motorischen Defizite scheinen charakteristisch für eine Muskeldystrophie durch Anoctamin-5-Mutationen zu sein und wurden in der Serie von Hicks et al. auch bei 18 von 20 Patienten beschrieben [6]. Eine Herzbeteiligung ist

weder bei unseren Patienten noch in der Literatur beobachtet worden.

Einen typischen histopathologischen Befund bei Muskelbiopsien von Patienten mit *ANO5*-Mutationen scheint es nicht zu geben. Alle unsere Patienten weisen ein mehr oder minder stark ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom auf (▣ **Abb. 3a**). Die auffälligen Veränderungen in der histochemischen Darstellung oxidativer Enzyme (▣ **Abb. 4b**) unabhängig vom Alter sind bisher noch nicht beschrieben, lassen sich aber auch nicht hinreichend durch Veränderungen eines Ionenkanals erklären oder darauf

beziehen. Bisher ist es nicht möglich, die Diagnose immunhistochemisch zu stellen, da es keinen kommerziellen Antikörper gibt, der das Genprodukt erkennt. Die in der Erstpublikation [3] abgebildeten ultrastrukturellen Membrandefekte fanden sich auch in unserem Material sowohl bei der Gliedergürtelform als auch bei der distalen Form (▣ **Abb. 5**). Die pathogenetische Bedeutung dieser Defekte bleibt jedoch unklar.

Die Genveränderung c.191dupA im Exon 5 ist eine häufige Mutation im *ANO5*-Gen. Diese Gründer-Mutation wurde bislang bei 24 Patienten mit

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

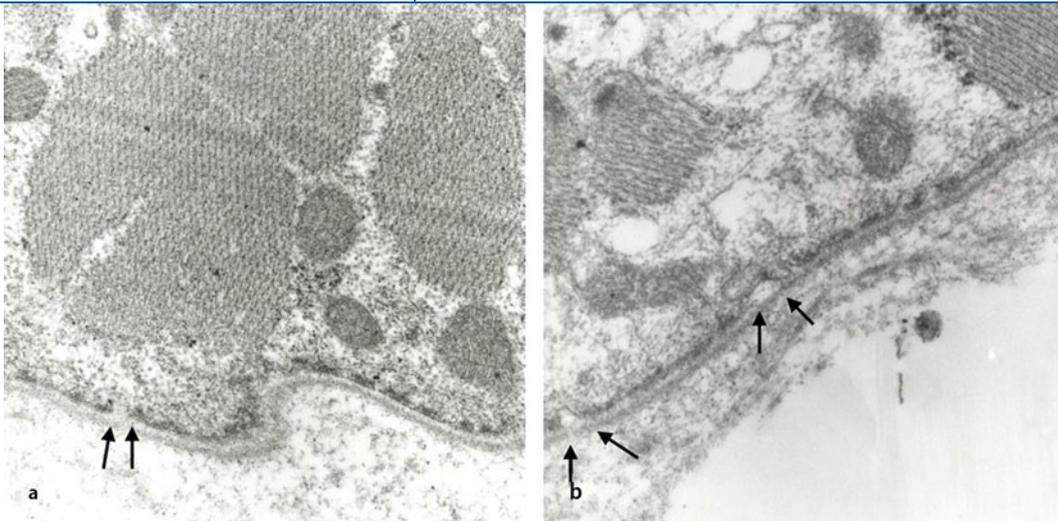


Abb. 4 ◀ Die Elektronenmikroskopie des Muskelgewebes (Vergr. 1:28.700) von **a** Patient 2 und **b** Patient 4 zeigt multifokale Lücken im Sarkolemm und an denselben Stellen ein Fehlen der Kostamere

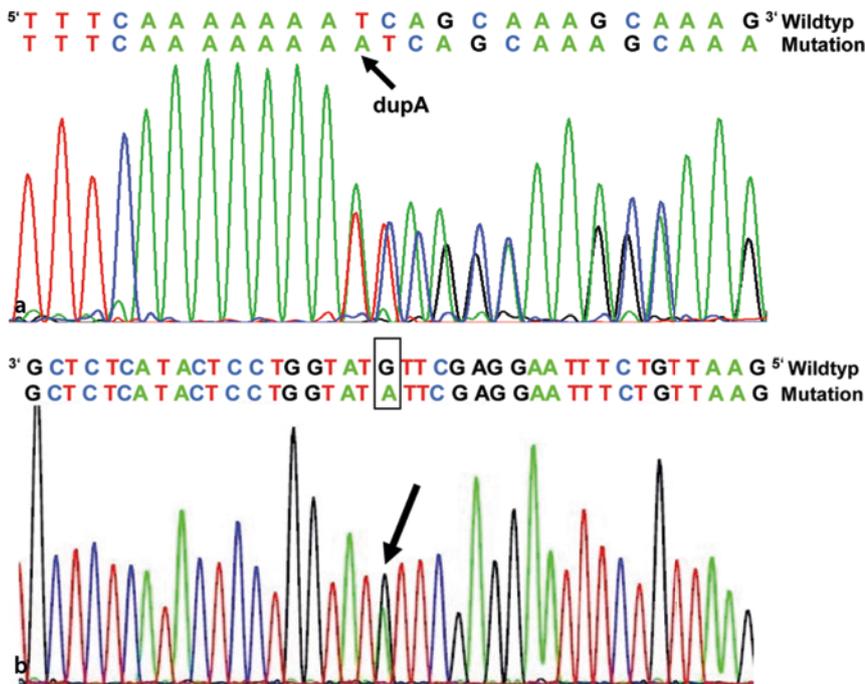


Abb. 5 ▲ **a** Sequenzierungselektropherogramm mit der „häufigen“ Mutation c.191dupA heterozygot. **b** Sequenzierungselektropherogramm mit einer neuen Mutation c.1643C>T heterozygot (Rückwärtssequenz)

	548
<i>H. sapiens</i>	WITKMEIPR T YQEYESSLTL
<i>B. taurus</i>	WITKMEIPR T HQEYESSLTL
<i>M. musculus</i>	WITKMEIPR T HQEYESSLTL
<i>C. lupus</i>	WITKMEIPR T YQEYESSLTL
<i>G. gallus</i>	WITDMEIPR T HMEYENRLTM
<i>D. rerio</i>	WITDMEIPK T HLEYENKLTM

Abb. 6 ◀ Vergleich der Aminosäuresequenz im Bereich der Position 548 des Anoctamin-5-Proteins bei verschiedenen Spezies

LGMD2L oder distaler Myopathie identifiziert [3, 6]. Unsere 4 Indexpatienten trugen ebenfalls diese Mutation auf mindestens einem Allel (■ Tab. 1). Zusätzlich zu dieser häufigen Mutation wurden zwei andere Punktmutationen bei unseren Patienten identifiziert: Mutation p.R758C

(c.2272C>T) im Exon 20 und Mutation p.T548I (c.1643C>T) in Exon 16. Die Mutation p.R758C wurde bereits bei 5 Patienten mit distaler Myopathie (4 Patienten homozygot, ein Patient heterozygot) beschrieben [3, 6, 8]. Unser Patient (Patient 4) mit dieser Mutation hatte eben-

falls einen distalen Phänotyp. Bei Patienten mit LGMD wurde diese Mutation bisher nicht identifiziert. Bislang wurde keine Genotyp-Phänotyp-Beziehung bei Muskeldystrophien durch Anoctamin-5-Mutationen beobachtet. Man kann aber spekulieren, dass solch eine Beziehung für die p.R758C-Mutation besteht und diese Mutation zu einer distalen Myopathie führt.

Die zweite Punktmutation p.T548I ist bislang nicht beschrieben und erweitert das Spektrum der Anoctamin-5-Mutationen. Die Untersuchung von zwei Nachkommen von Patient 3a zeigte, dass die Mutationen p.T548I und c.191dupA in Familie 3 auf unterschiedlichen Allelen liegen und somit beim Patienten selbst compound-heterozygot sind. Für die Pathogenität der neuen Mutation p.T548I sprechen, dass

- die Mutation nicht als SNP („single nucleotide polymorphism“) beschrieben wurde [11],
- die Aminosäure Threonin bei verschiedenen Spezies an Position 548 hoch konserviert ist (■ Abb. 6),
- es zu einem Austausch von einer polaren zu einer nichtpolaren Aminosäure kommt und
- das Prädiktionsprogramm „PolyPhen“ eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit der Pathogenität voraussagt (Score 0,999; [1]).

Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit einer Muskeldystrophie (insbesondere mit asymmetrischer Mus-

kelbeteiligung), deutlicher HyperCKämie und Erstmanifestation im Erwachsenenalter (bis in die 7. Lebensdekade) sollte an eine Muskeldystrophie durch rezessive Anoctamin-5-Mutationen gedacht werden, die erst kürzlich identifiziert wurden. Die Erkrankung scheint eine relativ häufige Ursache einer Muskeldystrophie in Deutschland zu sein, die sich sowohl als Gliedergürtelsyndrom als auch als distale Myopathie der Waden manifestieren kann. Die Diagnose kann derzeit nur molekulargenetisch gestellt werden, da eine Antikörperuntersuchung (Immunhistologie oder Westernblot) nicht verfügbar ist. Die molekulargenetische Analyse kann als Stufendiagnostik erfolgen (Untersuchung der häufigen Mutation c.191dupA vor einer Sequenzierung des ANO5-Gens).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Deschauer



Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale)
marcus.deschauer@medizin.uni-halle.de

Danksagung. Frau K. Zietz, Muskellabor Halle, danken wir für histologische Färbungen des Muskelgewebes der Patienten 1, 2 und 4, Frau Dr. A. Brandis, Medizinische Hochschule Hannover, für die histologische Untersuchung des Muskelgewebes von Patient 3a. Herrn Dr. Behrmann, Klinik für Radiologie Universität Halle, danken wir für die magnetresonanztomographischen Untersuchungen.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L et al (2010) A method and server for predicting missense mutations. *Nat Methods* 7:248–249
2. Bashir R, Britton S, Strachan T et al (1998) A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type B. *Nat Genet* 20:37–42
3. Bolduc V, Marlow G, Boycott KM et al (2010) Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel *anoctamin 5* cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 86:213–221
4. Bushby K (2009) Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 9:314–323
5. Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmüller H (2008) Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 21:576–584

6. Hicks D, Sarkozy A, Muelas A et al (2011) A founder mutation in *anoctamin 5* is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 134:171–182
7. Liu J, Aoki M, Illa I et al (1998) *Dysferlin*, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscle dystrophy. *Nat Genet* 20:31–36
8. Mahjneh I, Jaiswal J, Lamminen A et al (2010) A new distal myopathy with mutation in *anoctamin 5*. *Neuromuscul Disord* 20:791–795
9. Mastaglia FL, Lamon PJ, Laing NG (2005) Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 18:504–510
10. Schröder BC, Cheng T, Jan LY (2008) Expression cloning of *TMEM16A* as a calcium chloride channel subunit. *Cell* 134:1019–1029
11. Sherry ST, Ward MH, Kholodoy M et al (2001) dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 29:308–311
12. Tsutsumi S, Kamata N, Vokes TJ et al (2004) The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in *gnathodiaphyseal dysplasia* (GDD). *Am J Hum Genet* 74:1255–1261
13. Yang YD, Cho K, Koo JY et al (2008) *TMEM16A* confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature* 455:1210–1215

Mikro-RNA als möglicher Ansatzpunkt für Alzheimer-Therapien identifiziert

Ein internationales Forschungsteam hat eine mikro-RNA identifiziert, die Lernprozesse reguliert und vermutlich eine zentrale Rolle bei der Alzheimer-Erkrankung spielt. Identifiziert wurde miRNA 34c mittels „massive parallel sequencing“. Die Forscher erfassten mit dieser Technologie den Gesamtbestand der RNA im Hippocampus und verglichen diesen mit dem RNA-Bestand des gesamten Gehirns. miRNA 34c ist im Hippocampus angereichert – vor allem einige Stunden nach einer Lernphase. Die Forscher vermuten, dass miRNA 34c Gene, die beim Lernen eingeschaltet werden, wieder ausschaltet. Ein Überschuss an miRNA 34c würde damit zu einer Lernblockade führen.

Die Forscher konnten zeigen, dass eine Überexpression von miRNA 34c zu Gedächtnisstörungen bei gesunden Mäusen führt. Desweiteren war bei alten Mäusen mehr miRNA 34c vorhanden als bei ihren jüngeren Artgenossen. Auch in Mausmodellen der Alzheimer-Erkrankung fand sich miRNA 34c hochreguliert. Durch Herabsetzen des miRNA 34c-Pegels konnte die Lernfähigkeit der Mäuse wieder gesteigert werden.

Doch nicht nur in Mäusen scheint miRNA34c eine Rolle zu spielen – auch in Gehirnen von Alzheimer-Patienten ist miRNA 34c angereichert. Erkrankungen wie Alzheimer gehen mit vielen Faktoren einher. miRNA 34c könnte einer der wichtigen Vermittler der Pathogenese sein und damit ein vielversprechender Kandidat für die Entwicklung von Medikamenten gegen Alzheimer.

Literatur: Zovoilis A, Agbemenyah HY, Agis-Balboa RC et al (2011) Micro-RNA-34c is a novel target to treat dementias. *EMBO J*. doi:10.1038/emboj.2011.3272011.327

Quelle: *European Neuroscience Institute Göttingen*, www.eni.gwdg.de