



EUROPÄISCHE INITIATIVE

THERAPIEENTWICKLUNG

www.stopp-hsp.at

IBAN: AT43 3219 5000 0042 3970

STOPP HSP

HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE

 A U S T R I A



UNIT TIROL
DIE TIROLER PRIVATUNIVERSITÄT

Euro-HSP
Federation of European HSP Associations

AGENDA

1. Block bis 11:15 – mit Diskussionen

- Grundlegendes zu den HSPs - **WIR** als Betroffene
- Grundlegendes zur Genetik
- EuroHSP - Projekt EuroSPG4

DIE HSPs

Die Hereditäre Spastische Paraplegie (HSP)

... klingt kompliziert – das ist es auch.

Die HSP ist eine seltene vererbliche neurodegenerative Bewegungsstörung.

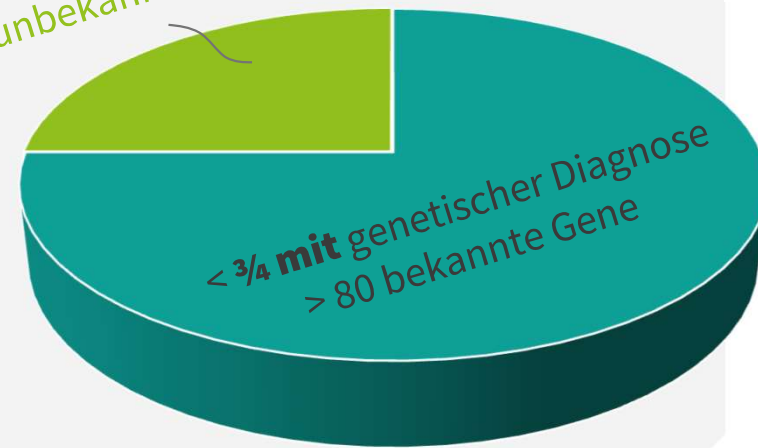
... breites Spektrum an genetischen Ursachen

... breites Spektrum an Symptomen

Die **HSPs** bilden eine **Gruppe** von Erkrankungen.

Eine spastische Bewegungsstörung der Beine ist das gemeinsame Leitsymptom.

> 1/4 **ohne** genetische Diagnose
unbekannter Erbgang



> 50.000 Patienten in Europa

~ 500 Patienten in Österreich

**STOPP
HSP**

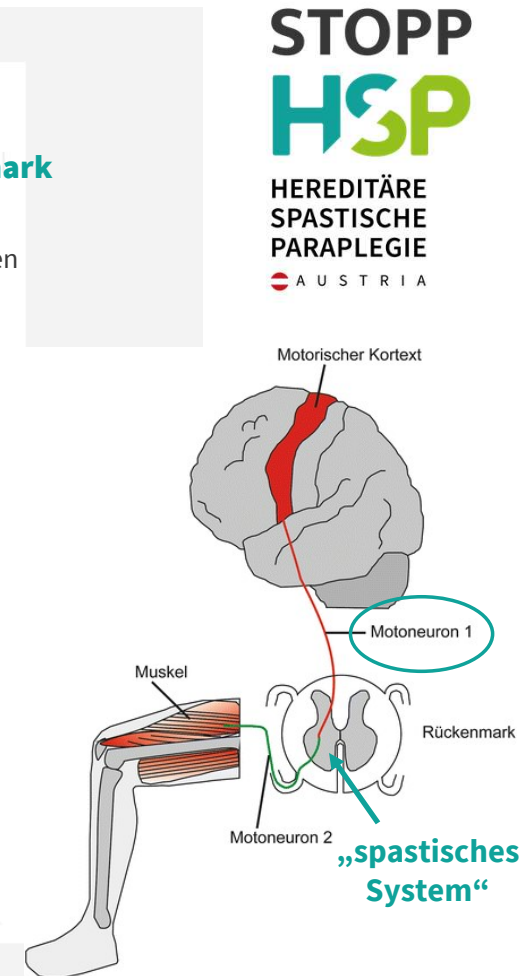
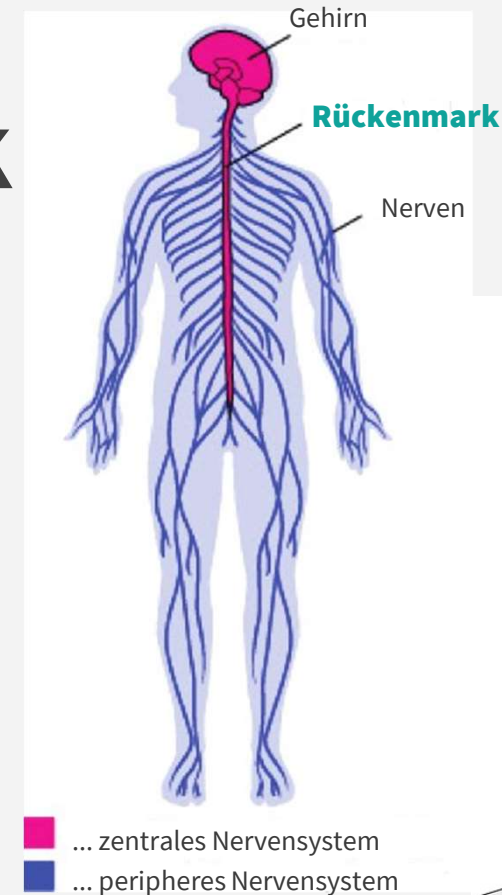
HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
A U S T R I A

NERVENSYSTEM & SPASTIK

Die spastische Bewegungsstörung wird durch einen *teilweisen* Funktionsverlust der **motorischen Nervenfasern im Rückenmark** verursacht.

Anders als bei Querschnittslähmungen verursacht dies (langfristig) eine **Fehlfunktion des „spastischen Systems“** im Rückenmark.

Die periphere Muskulatur wird weiterhin angesteuert aber **falsch angesteuert** → **Spastik** als Leitsymptom.



Quelle: K. Witte „Grundlagen der Sportmotorik im Bachelorstudium,“ Springer Spektrum 2018

REINE & KOMPLIZIERTE HSP

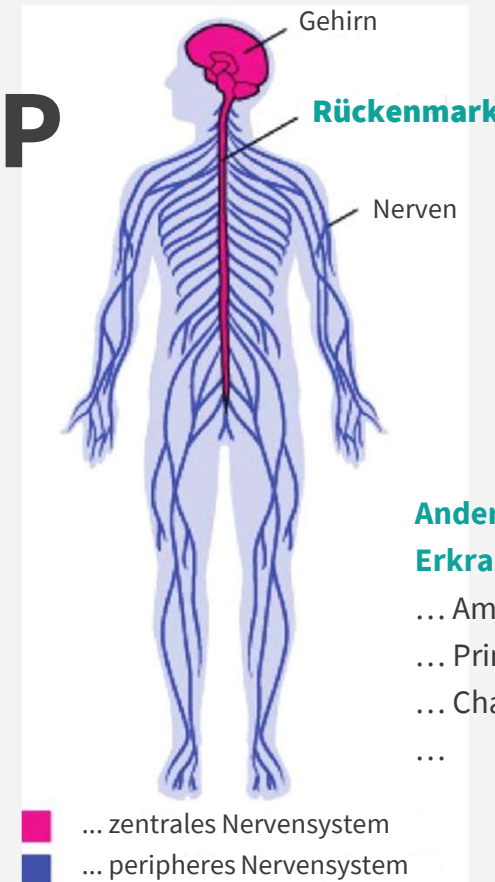
Reine HSP

- Spastisches Gangbild, Spastik, erhöhte Reflexe, Klonus
- Blasenentleerungsstörung
- Reduziertes Vibrationsempfinden

Funktionsverlust der langen Rückenmarksbahnen.

Komplizierte HSP

Zusätzlich über den Funktionsverlust der langen Rückenmarksbahnen hinaus gehende Symptome
z.B. SPG11/15 ... kognitive Komponente (Gehirn)
z.B. SPG10/17 ... Polyneuropathie (periphere Nerven)



Andere neurodegenerative Erkrankungen

- ... Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
- ... Primäre Lateralsklerose (PLS)
- ... Charcot Marie Tooth Syndrom (CMT)
- ...

SELTENE KRANKHEITEN

... sind überraschend häufig,
... weil es so viele davon gibt.

Definition in der EU: <math>< 50/100.000</math>

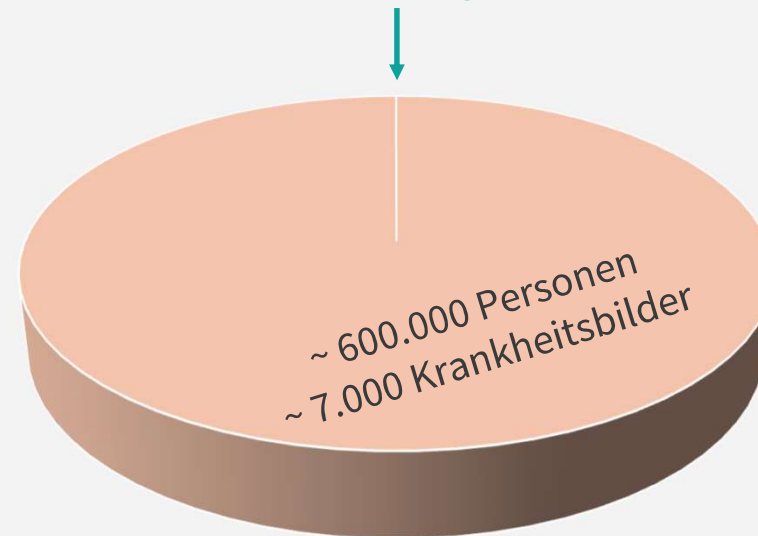
Deutschsprachiger Raum

~ 6-8% betroffen

~ 6.000-8.000 Krankheitsbilder

Prävalenz HSP (gesamt) 1.8/100.000

HSP gesamt
~ 500 Personen
... heterogen



Zahlen für Österreich

**STOPP
HSP**

HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
A U S T R I A

EURO-HSP

- Vernetzung, Erfahrungsaustausch & Awareness
- Adolf Strümpell Preis
- Koordinierte Forschungsprojekte



**STOPP
HSP**
HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
A U S T R I A



Euro-HSP: Austria – Denmark – France – Germany – Italy – The Netherlands – Spain – Switzerland – Sweden – UK

www.stopp-hsp.at

www.eurohsp.eu

 LUDWIG
BOLTZMANN
GESELLSCHAFT
Open Innovation in Science Center

PATIENTEN IN EUROPA



Italien



DACH-Region



Niederlande

**STOPP
HSP**

HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
AUSTRIA

EINE BITTE AUS SPANIEN



October 17, 2024

**“UNITED, we complete the chain.
You are the key LINK in the fight against
Hereditary Spastic Paraplegia.**

#UnitedForHSP #KeyLinkHSP #17October2024HSPDay

**HEREDITARY SPASTIC
PARAPLEGIA AWARENESS DAY**

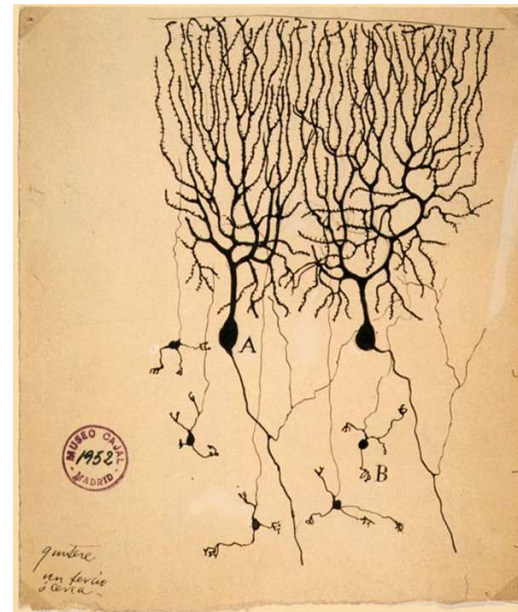


www.stopp-hsp.at

www.eurohsp.eu

**STOPP
HSP**

HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
AUSTRIA



Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934

Nobelpreis Medizin für Forschung an Neuronen

AGENDA

- Grundlagen der Genetik

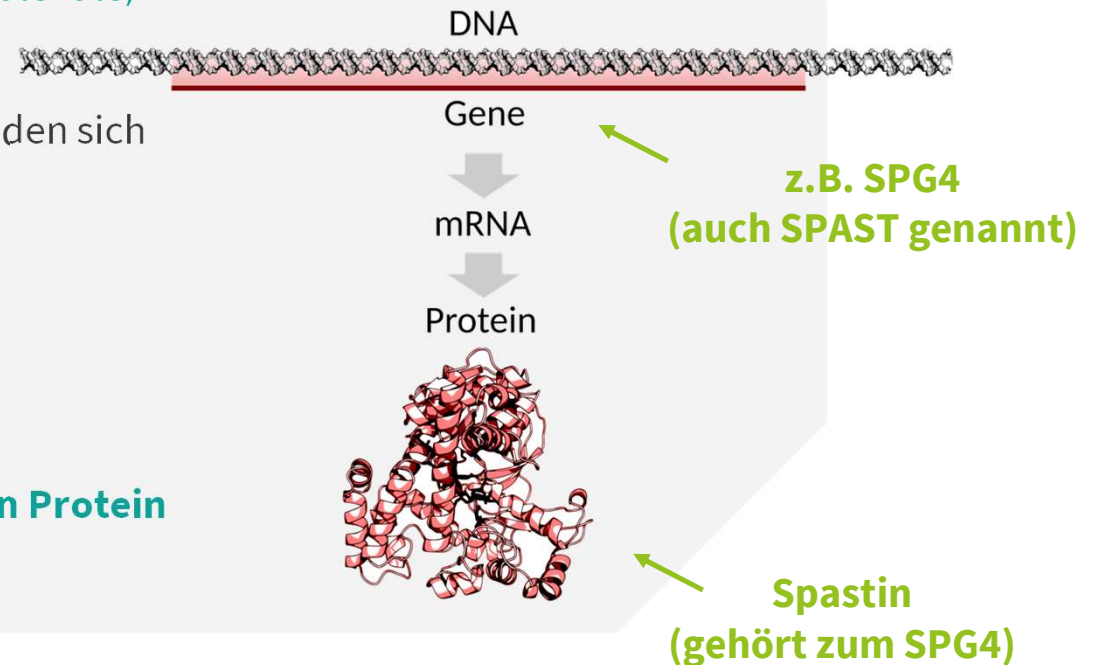
GENE & PROTEINE

Die (meisten) Gene sind **Abschnitte der DNA**, die als „**Schablonen**“ für den Bau von **Proteinen** (Eiweißmoleküle) dienen.

Die DNA ist in den **Chromosomen** verpackt. Sie befinden sich in jedem **Zellkern**.

Jede Zelle benötigt **bestimmte Proteine** für ihren **spezifischen Stoffwechsel**.

Wenn ein Gen nicht funktioniert, dann kann es sein Protein nicht erzeugen.



GENE & GENEXPRESSION

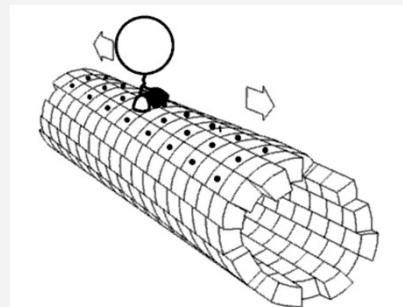
Gene müssen „eingeschalten“ (exprimiert) werden, um Proteine zu „bauen“ (Transkription).

Eine Hand besteht aus vielen verschiedenen Arten von Geweben (Haut, Knochen, Blutgefäße, Muskeln, Nerven, ...). Die Genexpression steuert, welches Gewebe eine Zelle repräsentiert.

Lange, dünne Nervenfasern benötigen **viele spezielle Funktionen**. Viele dieser Funktionen zugehörigen **Gene** sind mit den vielen Formen der **HSP assoziiert**.

Beispiele:

HSP-Subtyp	Gen	Protein
SPG4	SPAST	Spastin
SPG7	SPG7	Paraplegin
SPG10	KIF5A	Kinesin (isoform 5A)
SPG11	SPG11	Spatacsin



WILD TYPE & MUTATION

Am Beginn der genetischen Forschung wurde zwischen **Wild Type** (=„gesundes Gen“) und **Mutation** („krankmachendes Gen“) unterschieden.

Gen (Schablone) → mRNA (Kopie für direkten Zusammenbau) → des Proteins

Die **kleinsten Stücke der Gene** bzw. mRNA bestehen aus jeweils **einer von vier Basen**.

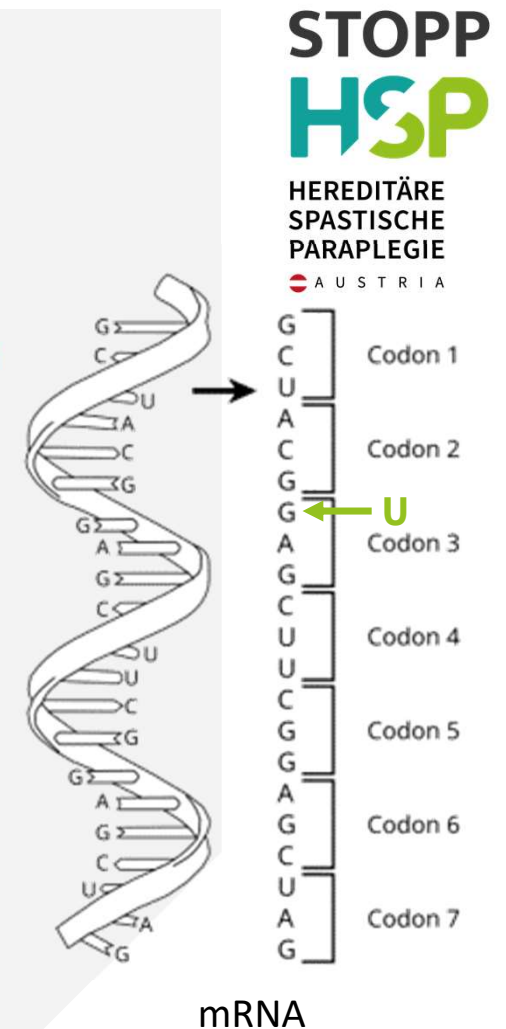
gesundes Gen ... richtige Reihenfolge aller Basen

Zusammenbau: 3 Basen bestimmen Block des Proteins („Morse-Code“).

→ **3 Basen bilden ein Codon**

UAG ... Beispiel Stopcodon (Abbruch des Zusammenbaus)

Beispiel für Mutation: stopp in Codon 3; vorzeitiger Abbruch



MUTATION VS. VARIANTE

Mit Weiterentwicklung der Genetik wird immer häufiger von Varianten und seltener von Mutationen gesprochen. **3 Beispiele** (2 davon schwerwiegende Veränderungen):

a) Austausch einer Base

GCU ACG GAG CUU CGG AGC UAG



... UAG ... früher Stopp ... Protein ist viel kürzer (nonsense)

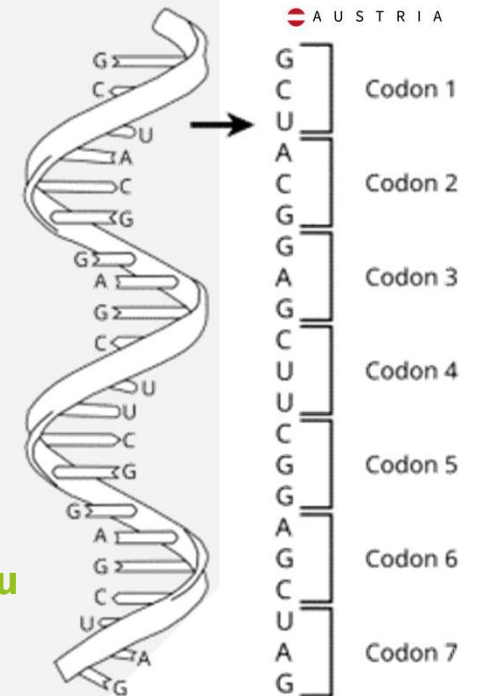
... GAU ... nur ein anderer Baustein, Protein sonst gleich (missense)

b) Verlust einer Base

GCU ACG AGC UUC GGA GCU AG...

(G) ... völlig andere Sequenz (deletion)

Die Pathogenität dieser Variante ist schwer zu beurteilen.

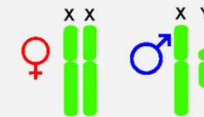


**STOPP
HSP**

HEREDITÄRE
SPASTISCHE
PARAPLEGIE
A U S T R I A

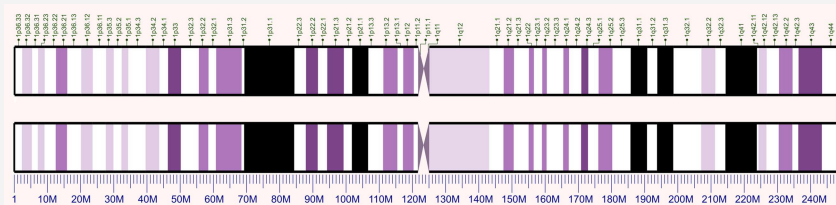
DIPLOIDES ERBGUT

Das menschliche Genom besteht aus 22+1 **Chromosomenpaaren** (ca. 23.000 Gene)



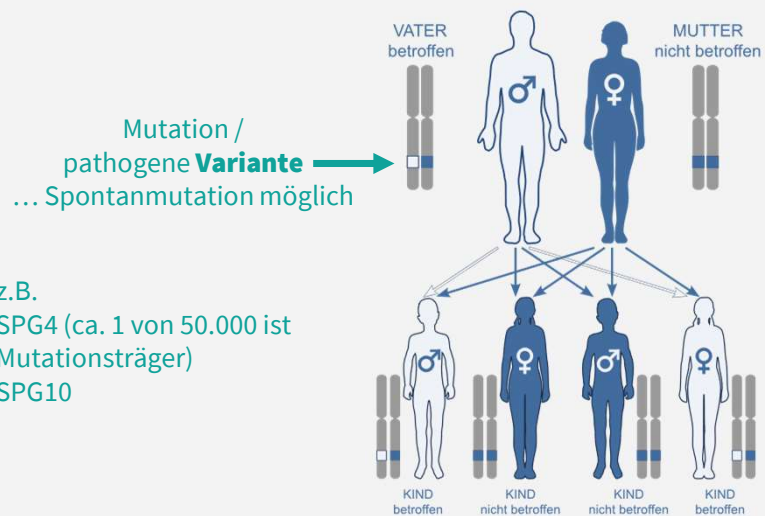
22 autosomale Paare, **je ein Chromosom von Mutter bzw. Vater** „Geschlechtschromosomen“

Für **jedes autosomale Gen** wird **eine Variante vom Vater & eine Variante von der Mutter** vererbt.



AUTOSOMALE ERBKRAKHEITEN

autosomal **dominanter** Erbgang

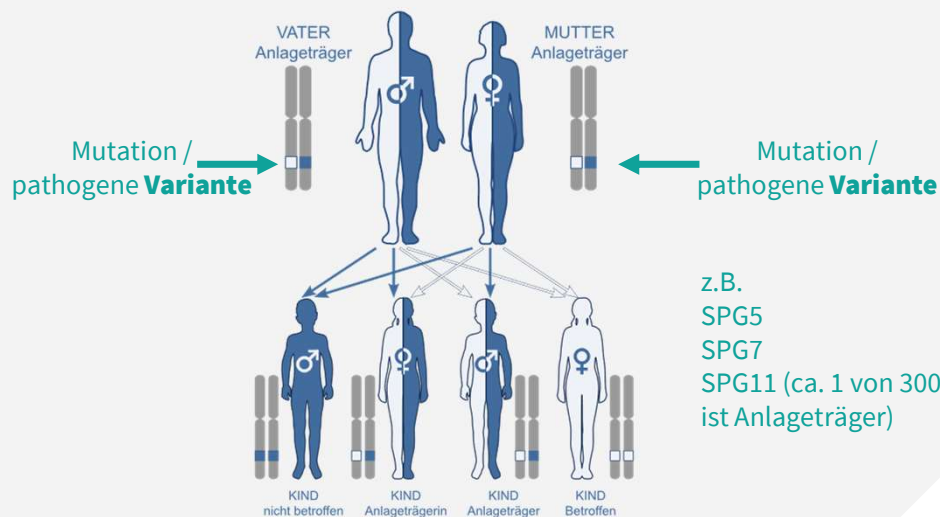


z.B.
SPG4 (ca. 1 von 50.000 ist Mutationsträger)
SPG10

- Nicht betroffen
- Betroffen (alle Mutationsträger)

z.B. SPG4 ~80%
Erkrankungswahrscheinlichkeit

autosomal **rezessiver** Erbgang



z.B.
SPG5
SPG7
SPG11 (ca. 1 von 300 ist Anlageträger)

- Nicht betroffen
- Betroffen (doppelte Anlage)
- ▣ Anlageträger (einfache Anlage)

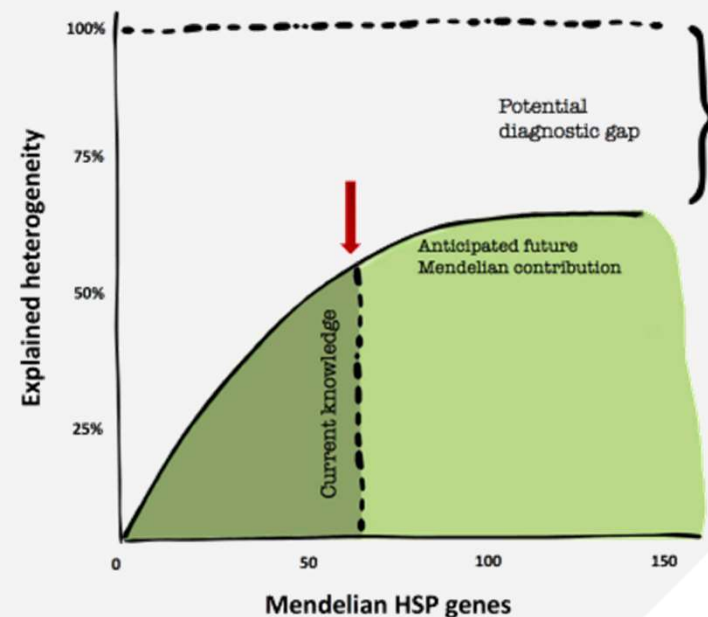
MENDELSCHER ERBGANG & HSP

Autosomal **dominante** & **rezessive** Vererbung gehören zu den Mendelschen Gesetzen.

Diese beiden Erbgänge erklären den Großteil der bekannten HSP-Vererbung.

$\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ der Betroffenen bleibt aktuell jedoch ohne genetische Diagnose.

Es wird eine große Zahl an nicht Mendelschen Erbgängen vermutet.



VON DEN GENEN ZUR THERAPIE EINE PERSÖNLICHE EINSCHÄTZUNG

Proteine helfen nur am richtigen Wirkungsort und haben eine kurze Lebensdauer.

Genscheren

... derzeit nur im Labor; voraussichtlich zuerst für Blutzellen

Vektorviren

... man appliziert einen Virus (AVV), der statt dem Gen das Protein erzeugt
... bleibt auf viele Jahre wirksam; Körper kann Menge nicht kontrollieren
... bei der SPG50 bereits angewendet; enorme kommerzielle Interessen

Exon-Skipping

... AONs (Antisense-Oligoribonukleotide) beeinflussen die Proteinbildung
... sie können verwendet werden, um bestimmte Mutationen zu überspringen
... muss auf individuelle Mutationen abgestimmt werden; nur bestimmten Mutationen
... bereits in Humananwendung; einige 100.000 Euro Finanzierungsbedarf

Drug-Repurposing

... Anpassung existierender Wirkstoffe auf HSP-Subtypen; viel Vorarbeit bereits geleistet

nature medicine

Brief Communication

<https://doi.org/10.1038/s4158>

AAV gene therapy for hereditary spastic paraplegia type 50: a phase 1 trial in a single patient

<https://www.exonskipping.nl/>

Programme Forschungsförderung

- In Kooperation mit EuroHSP
Projekt EuroSPG4 infos auf www.stopp-hsp.at & www.eurohsp.eu
Projekt EuroSPG11 / 15 Info wird Anfang 2025 auf www.euro.hsp.eu veröffentlicht.

Bitte unterstützen Sie unsere Arbeit:
stopp-HSP - Gemeinnütziger Verein zur Förderung der HSP-Therapie
Völs/Edlitz
Raiffeisenbank Region Wiener Alpen
IBAN: AT43 3219 5000 0042 3970

