

Verzeichnis der Autorinnen und Autoren

Elisa Aust, M.Sc. Psych.

Technische Universität Dresden, Klinik und
Poliklinik für Neurologie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Elisa.Aust@uniklinikum-dresden.de

PD Dr. Matthias Boentert

Klinik für Neurologie mit Institut für
Translationale Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
Klinik für Innere Medizin,
Bereich Neurologie
UKM-Marienhospital Steinfurt
Mauritiusstr. 5
48565 Steinfurt
matthias.boentert@ukmuenster.de

Dr. David Brenner

Neurologische Klinik
Universitäts- und Rehabilitationskliniken
Ulm (RKU)
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
david.brenner@uni-ulm.de

Dr. Torsten Grehl

Neurologische Klinik
Ambulanz für ALS und andere Motoneuron-
erkrankungen
Alfried Krupp Krankenhaus Essen Rütten-
scheid
Alfried-Krupp-Str. 21
45131 Essen
torsten.grehl@krupp-krankenhaus.de

PD Dr. Julian Großkreutz

Präzisionsneurologie der Universität zu
Lübeck
Neuromuskuläres Zentrum Schleswig-
Holstein
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, Haus D1
23538 Lübeck
julian.grosskreutz@neuro.uni-luebeck.de

Dr. René Günther

Spezialambulanz für Motoneuron-
erkrankungen
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an
der Technischen Universität Dresden und
Deutsches Zentrum für neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE) Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Rene.Guenther@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann

Sektion für Translationale Neurodegenerati-
on »Albrecht Kossel«,
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Rostock, und
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE e.V.) in der Helm-
holtz-Gemeinschaft
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock
Andreas.Hermann@med.uni-rostock.de

PD Dr. Christoph Kamm

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock
christoph.kamm@med.uni-rostock.de

Dr. Elisabeth Kasper

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE e. V.) in der Helm-
holtz-Gemeinschaft
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock
elisabeth.kasper2@med.uni-rostock.de

PD Dr. Jan Christoph Koch

Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin
Göttingen
Spezialambulanz für Motoneuron-
erkrankungen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
jkoch@med.uni-goettingen.de

Dr. rer. medic. Katharina Linse

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uni-
versitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden und
Deutsches Zentrum für neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE) Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Katharina.Linse@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Thomas Meyer

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Ambulanz für ALS und andere Motoneuron-
erkrankungen
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
thomas.meyer@charite.de

Prof. Dr. Susanne Petri

Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
petri.susanne@mh-hannover.de

Prof. Dr. Johannes Prudlo

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock und
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE e. V.) in der Helm-
holtz-Gemeinschaft
Gehlsheimer Straße 20
18147 Rostock
johannes.prudlo@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. Jochen H. Weishaupt

Neurologische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
jochen.weishaupt@medma.uni-heidelberg.
de

I Patho(physio)logie der Erkrankung

2 Genetik

David Brenner und Jochen H. Weishaupt

2.1 Einleitung

Bis zu 10 % aller ALS-Fälle sind monogen verursacht. Mutationen in einiger der ALS-Gene können zusätzlich oder ausschließlich eine frontotemporale Demenz (FTD) verursachen. ALS wird autosomal-dominant, selten autosomal-rezessiv, und nur im Fall eines Gens (*UBQLN2*) X-chromosomal rezessiv vererbt. Nicht bei allen genetisch verursachten ALS-Fällen liegt dabei eine positive Familienanamnese mit Erkrankung weiterer Familienangehöriger (familiäre ALS, FALS) vor – sei es, weil es sich um eine *de novo* Mutation handelt oder aufgrund unvollständiger Penetranz des Gendefekts mit Überspringen einer oder mehrerer Generation(en). So können bei einigen Prozent der als sporadisch geltenden Fälle, also ALS-Erkrankten ohne weitere betroffene Familienmitglieder, kausale Genveränderungen nachgewiesen werden. Die genetische Aufklärungsrate familiärer ALS-Fälle mittels Gesamt-Exom-Sequenzierung liegt in Deutschland bei 50–60 % (Müller et al. 2018). Durch den technologischen Fortschritt in der humangenetischen Diagnostik (»*Next generation sequencing*«, NGS) wurden Mutationen in mehr als 30 verschiedenen Genen mit ALS assoziiert. Dabei ist zwischen Genen, die eine ALS monogen verursachen können, Genen, die im Sinne von Risikofaktoren das Risiko an ALS zu erkranken erhöhen, und Genen, die den Verlauf einer ALS modifizieren können (Modifier), zu unterscheiden. Abhängig vom Mutationstyp und der Penetranz der Genveränderung sind diese Grenzen bei einigen ALS-Genen jedoch fließend (z.B. *NEK1* oder

TBK1). Oft bleibt auch die Pathogenität von seltenen Varianten in sicher mit der ALS assoziierten Genen unklar (Varianten unklarer Signifikanz, VUS). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn keine Familienanamnese erhältlich ist und eine Ko-segregation mit der ALS-Erkrankung nicht zu sichern ist, die Variante noch nicht bei anderen Patienten beschrieben wurde und eine funktionelle Analyse der genetischen Variante nicht möglich ist (etwa wenn der genaue Pathomechanismus des Gendefekts nicht hinreichend gesichert ist – was immer noch die Regel ist). Eine unklare Anzahl an sporadischen Patienten weist genetische Veränderungen in mehreren ALS-Genen zugleich auf (Van Blitterswijk et al. 2012). Hier wird von einer oligogenen Verursachung gesprochen; da die einzelnen Genvarianten meist jeweils eine niedrige Effektstärke haben, ist das Vererbungsmuster komplex. Für ALS-Mutationen konnten loss-of-function (LoF)- sowie gain-of-(toxic)-function (GoF)-Mechanismen gezeigt werden. In vielen Fällen liegt wahrscheinlich auch eine Kombination von LoF- und GoF-Mechanismus vor.

Konzeptionell hat die Entdeckung von genetischen Ursachen der ALS entscheidend zum Verständnis der Erkrankung auf molekularer Ebene beigetragen. Man geht aktuell davon aus, dass die Vielzahl an verschiedenen ALS-Genen funktionell in wenige zellbiologischen Vorgängen konvergiert (insbesondere Proteinhomöostase, RNA-Prozessierung und axonaler Transport) (Weishaupt et al. 2016).

2.2 Gesicherte ALS-Gene

Es wird angenommen, dass die meisten ALS-Genmutationen die Krankheit monogen verursachen. Dies bedeutet, dass die meisten ALS-Mutationen in der allgemeinen Population eine geringe Häufigkeit, aber zugleich hohe Effektstärke haben, welche zu einer meist autosomal-dominanten Vererbung führt.

Nach strengen Kriterien gibt es zwei Bedingungen, welche die Pathogenität von Genveränderungen beweisen können: 1.) Der Nachweis einer Ko-Segregation von Genmutation und Erkrankung in der Stammbaumanalyse (Linkage analysis mit Berechnung eines statistisch signifikanten LOD-Scores) und/oder 2.) eine genom-weit statistisch signifikante Anreicherung von verschiedenen Mutationen in einem Gen in ALS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollgruppen. Tabelle 2.1 listet diejenigen Gene auf, welche gemäß diesen Kriterien als gesicherte ALS-Gene gelten, geordnet nach ihrer Häufigkeit bei familiären ALS-Patienten in Deutschland (► Abb. 2.1). Mutationen in einem beträchtlichen Anteil dieser Gene können auch eine frontotemporale Demenz (FTD) sowie weitere Phänotypen bedingen (► Tab. 2.1). Dabei kann ein und dieselbe Mutation innerhalb einer Familie bei verschiedenen Familienmitgliedern unterschiedliche Phänotypen (z. B. ALS und FTD) auslösen.

Im Folgenden beschreiben wir die Charakteristika der in Deutschland am häufigsten mutierten, sicher pathogenen, vermutlich monogen wirkenden ALS-Gene. Die proportionalen Häufigkeiten der einzelnen ALS-Gene beziehen sich auf deutsche FALS-Patienten (Müller et al. 2018).

C9ORF72

Eine Hexanukleotid-Expansion im Gen *C9ORF72*-Gen ist mit ca. 25 % die häufigste Ursache familiärer ALS in Europa. Der Erbgang

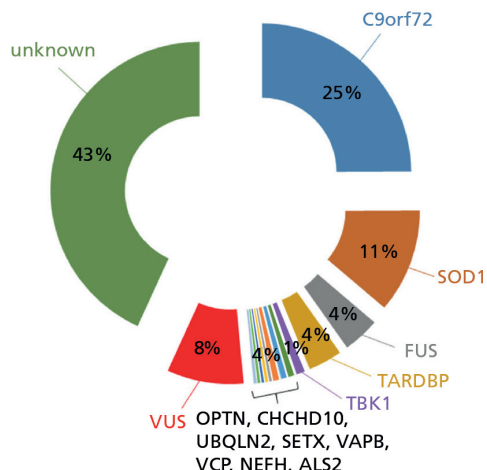


Abb. 2.1: Häufigkeit der Mutation einzelner ALS-Gene in deutschen FALS-Patienten nach *whole-exome*-Sequenzierung. 43 % der FALS-Fälle bleiben kryptogen (Müller et al. 2018, © 2018, mit freundlicher Genehmigung von BMJ Publishing Group Ltd.).

ist autosomal-dominant. Das *C9ORF72*-Protein wird in verschiedenen Geweben exprimiert. Es gibt Hinweise darauf, dass es an der Regulation von Autophagie, nukleozytoplasmatischem Transport und Immunprozessen beteiligt ist. Pathophysiologisch führt die Repeat-Expansion wahrscheinlich zu einem *Gain-of-function* (durch die toxischen aberrant translatierten RNA- und Peptidprodukte) als auch zu einem *Loss-of-function*. Die *C9ORF72*-Mutation kann sich in verschiedenen Familienangehörigen mit unterschiedlichen Phänotypen manifestieren. Dabei geht die Bandbreite der klinischen Syndrome über das ALS-FTD-Spektrum hinaus und beinhaltet auch hypo- oder hyperkinetische Bewegungsstörungen (Cooper-Knock et al. 2015). ALS-Patienten mit *C9ORF72*-Mutation zeigen im Vergleich zur Kohorte der Patienten ohne bekannte genetische Ursache ein ähnliches Erkrankungsalter, jedoch im Mittel eine kür-

zere Überlebensdauer (Umoh et al. 2016). Hinsichtlich der Repeat-Expansion scheint eine Antizipation keine relevante Rolle zu spielen. Neuropathologisch imponieren intranukleäre RNA foci welche aus der Transkription der Hexanukleotid-Expansion hervorgehen. Gleichzeitig finden sich intrazelluläre Ablagerungen, welche Ubiquitin, p62 und hyperphosphoryliertes TDP-43 bzw. Dipeptid Repeat Proteine enthalten. Letztere entstehen durch unkonventionelle Translation der (eigentlich intronischen) Hexanukleotid-Repeats und sind in Neuronen, Gliazellen, aber auch im Liquor zu finden (Cooper-nock et al. 2015). Derzeit befinden sich genspezifische Antisense-Oligonukleotid (ASO)-Therapien, welche sich gegen die *C9ORF72*-Mutation richten, in der klinischen Testung (NCT03626012 und NCT04931862).

SOD1

SOD1 wurde 1993 als erstes ALS-Gen entdeckt und ist das am zweithäufigsten mutierte ALS-Gen bei familiärer ALS (11 % aller FALS-Fälle in D). *SOD1* ist ein ubiquitär exprimiertes antioxidatives Enzym, das reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in weniger toxische Moleküle umwandelt. Pathomechanistisch wird von einem überwiegenden *Gain-of-toxic-function* durch das mutierte Protein ausgegangen. Dabei spielt die durch die Mutation bedingte Fehlfaltung des Proteins wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. Der Krankheitsbeginn und -verlauf hängen von der spezifischen Mutation ab, wobei diesbezüglich auch innerhalb einer Familie eine erhebliche interindividuelle Variabilität bestehen kann. Neuropathologisch stellen sich intraneurale zytoplasmatische Aggregate des mutierten Proteins dar. Der Erbgang ist meist autosomal-dominant. Eine Ausnahme stellt die D90A-Mutation in *SOD1* dar, welche sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbte ALS auslösen kann. Eine erste genspezifische auf Antisense-Oligonukleotiden

(ASO) basierende Therapie, die auf eine Herunterregulation der *SOD1*-mRNA- und damit der *SOD1*-Proteinmenge abzielt, befindet sich aktuell in der fortgeschrittenen klinischen Testung, der Wirksamkeitsnachweis war zunächst negativ, einige sekundäre read-outs aber vielversprechend (NCT02623699).

FUS

Das Gen *FUS* kodiert ein RNA-bindendes Protein. Der Anteil von *FUS*-Mutationen beträgt bei der FALS ca. 4%. Bestimmte *FUS*-Mutationen sind mit einem außergewöhnlich schnellen Verlauf der Erkrankung und einem Beginn der Symptome in einem frühen Lebensalter verbunden (Naumann et al. 2019). Deswegen ist *FUS* das am häufigsten mutierte ALS-Gen bei sehr früh beginnender ALS, bei denen in knapp der Hälfte der Fälle *de novo*-Mutationen in *FUS* auftreten (Hübers et al. 2015; Naumann et al. 2019). Der Erbgang von *FUS*-Mutationen ist autosomal-dominant. *FUS* ist ein ubiquitär exprimiertes, vorwiegend im Nukleus lokalisiertes DNA-/RNA-bindendes Protein, das an der Spleißregulation, der Bildung von stress granules und der DNA-Reparatur beteiligt ist. Pathomechanistisch geht man in erster Linie von einem GoF-Mechanismus des mutanten Proteins aus. Gleichzeitig wird aber auch ein nukleärer *loss-of-function*-Mechanismus diskutiert, da die ALS-Mutationen meist die Kernlokalisationssequenz des Proteins betreffen, mit dadurch verursachter nukleozytoplasmatischer Translokation sowie erhöhter Aggregationsneigung des Proteins im Zytoplasma. *FUS*-Mutationen sind neuropathologisch durch *FUS*-positive Aggregate in ZNS-Gewebe von ALS-Patienten gekennzeichnet. *FUS*-Mutationen manifestieren sich nur äußerst selten als FTD. Allerdings finden sich neuropathologisch im post-mortem-Gewebe von FTD-Patienten nicht selten *FUS*-positive Ablagerungen (ohne *FUS*-Mutation), welche dann aber auch weitere RNA-bindende Proteine enthalten (z.B. TIA1,

HNRNPA1 etc.). Ein die *FUS*-Expression herunterregulierendes ASO befindet sich aktuell in der fortgeschrittenen klinischen Testung (NCT04768972).

TARDBP

Das Proteinprodukt des ALS-Krankheitsgens *TARDBP*, TDP-43, ist ein ubiquitär exprimiertes RNA-bindendes Protein, welches unter anderem das alternative Splicing multipler prä-mRNAs reguliert. Mutationen in diesem Gen stellen die vierthäufigste genetische Ursache familiärer ALS in Deutschland dar (4% aller FALS-Fälle). TDP-43-Mutationen akkumulieren in der C-terminalen low complexity domain, welche zu einer Aggregationsneigung und möglichem Prion-ähnlichem Verhalten des Proteins führt. ALS/FTD-Mutationen führen zu einer weiter erhöhten Autoaggregationsneigung, und möglicherweise dadurch bedingt zu einer nukleo-zytoplasmatischen Umverteilung des Proteins. Pathomechanistisch ist noch nicht völlig geklärt, ob die Mutationen in *TARDBP* (durch die Umverteilung vom Kern in das Zytoplasma der Zellen) zu einem Verlust von TDP-43-Funktion im Kern führt, oder möglicherweise zusätzlich auch ein toxischer Effekt des zytoplasmatischen, zur Aggre-

gation neigenden mutierten TDP-43-Proteins eine Rolle spielt. Krankheitsbeginn und -verlauf hängen von der Aggressivität der Mutation ab. Manche Patienten entwickeln zusätzlich ein Parkinson-Syndrom. Darüber hinaus können sich *TARDBP*-Mutationen auch als FTD manifestieren. Neuropathologisch imponieren neurale und gliale zytoplasmatische hyperphosphorylierte TDP-43-Inklusionen. Allerdings sind TDP-43-Aggregate nicht spezifisch für Patienten mit *TARDBP*-Mutation, sondern finden sich typischerweise bei mehr als 95% aller ALS-Patienten.

TBK1

Heterozygote Mutationen im Gen *TBK1* können eine familiäre ALS und/oder FTD verursachen. Die meisten ALS/FTD-assoziierten *TBK1*-Mutationen sind LoF-Mutationen, die sich annähernd gleichmäßig über das ganze Gen verteilen. Ca. 1–2% der familiären ALS-Fälle sind durch Mutationen in *TBK1* erklärt. Bei familiärer FTD sind pathogene *TBK1*-Varianten die dritthäufigste genetische Ursache (Le Ber et al. 2015) und können sich zudem auch als atypische Parkinson-Syndrome oder zerebelläre Syndrome manifestieren (Wilke et al. 2018).

2.3 ALS-Gene mit nicht vollständig gesicherter Relevanz

Im Zuge der Verfügbarkeit von Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden und der ansteigenden Menge an Sequenzdaten von Kontrollpopulationen sowie angesichts des Fehlens von unabhängiger Validierung muss die Kausalität einiger ALS-Gene infrage gestellt werden. Für manche Gene wurde weder eine statistisch signifikante Ko-Segregation von Mutationen im jeweiligen Gen und dem

Phänotyp ALS noch eine genomweit signifikante Anreicherung von Mutationen bei ALS in Assoziationsstudien gezeigt. Die Autoren werten daher Mutationen in folgenden Genen als zumindest noch nicht völlig ausreichend gesichert hinsichtlich ihrer Kausalität für familiäre ALS: *FIG4*, *SQSTM1/p62*, *SIGMAR1*, *CHMP2B*, *ERBB4*, *DAO*, *DCTN1*, *NEFH*, *PRPH*, *TAF15*, *SPAST*, *ELP3*, und *LMNB1*.

2.4 Genetische Risikofaktoren und Modifizier

Genetische Risikofaktoren sind Genvarianten mit niedriger Effektstärke, welche oft relativ häufig sind und die Wahrscheinlichkeit an einer ALS zu erkranken signifikant erhöhen, aber allein keinen mendelischen Erbgang bewirken. In den letzten Jahren wurden Varianten in mehreren Gen-Loci mit einem höheren Risiko für ALS und zum Teil mit einem rascheren Krankheitsverlauf (im Sinne eines Modifiers) assoziiert. Zu den entsprechenden Genen zählen *TNIP1*, *KIF5A*, *C21ORF2*, *MOBP*, *SCFD1* und *UNC7A*. Zudem sind mittellange Polyglutamin- bzw. Polyalanin-

Expansionen in den Genen *ATXN2*, *ATXN1* und *NIPA1* mit einer erhöhten Suszeptibilität für ALS assoziiert (Elden et al. 2010; Tazelaar et al. 2020). Dabei scheint eine grenzwertige Polyglutamin-Expansion in *ATXN2* oder *ATXN1* zu einer verstärkten pTDP-43-Pathologie zu führen. Tierexperimentell hat sich die Reduktion der Expression von *ATXN2* mittels Antisense-Oligonukleotiden (ASO) als therapeutisch wirksam erwiesen (Becker et al. 2017), weshalb diese Therapie nun bei sporadischen ALS-Patienten getestet wird (NCT04494256).

Tab. 2.1: Charakteristika der gesicherten ALS-Gene geordnet nach ihrer Häufigkeit in deutschen FALS-Patienten gemäß Müller et al. 2018.
ad = autosomal-dominant; ar = autosomal-rezessiv; xr = X-chromosomal-rezessiv.

Gen	Protein	Vererbung	Häufigkeit % familiärer ALS	Weitere mögliche Phänotypen	Mutmaßlicher Mechanismus	Neuropathologische Ablagerungen	Referenz
<i>C9ORF72</i>	Chromosome 9 open reading frame 72	ad	25 %	FTD Parkinson-Syndrom Choreatisches Syndrom Neuropsychiatrische Symptome	Störung der Autophagie und des nukleozytoplasmatischen Transports. cGAS-STING Signalweg	TDP-43 DPR (Dipeptide repeats)	(DeJesus-Hernandez et al. 2011)
<i>SOD1</i>	Superoxid-dismutase 1	ad, ar	11 %	Juvenile Motoneuronenerkrankung	Bislang nicht ganz geklärter toxic-gain-of function-Mechanismus, toxische Proteinaggregation	SOD1	(Rosen et al. 1993)
<i>FUS</i>	Fused in Sarcoma	ad	4 %	ALS mit frühem Beginn, teilweise juvenil FTLD- <i>FUS</i> ohne <i>FUS</i> Mutationen	RNA-Dyshomöostase, Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen	FUS	(Kwiatkowski et al. 2009)

Tab. 2.1: Charakteristika der gesicherten ALS-Gene geordnet nach ihrer Häufigkeit in deutschen FALS-Patienten gemäß Müller et al. 2018. – Fortsetzung

Gen	Protein	Vererbung	Häufigkeit % familiärer ALS	Weitere mögliche Phänotypen	Mutmaßlicher Mechanismus	Neuropathologische Ablagerungen	Referenz
TARDBP	Transactive response DNA binding protein 43 kDa (TDP-43)	ad	4 %	FTD Selten Parkinson-Syndrom	RNA-Dyshomöostase	TDP-43	(Neumann et al. 2006)
TBK1	TANK-binding kinase 1	ad	ca. 2 %	FTD Parkinson-Syndrom Cerebelläres Syndrom	Störung der Autophagie	TDP-43	(Freischmidt et al. 2015)
OPTN	Optineurin	ad, ar	< 1 %	FTD	Störung der Autophagie	TDP-43 (plus Tau und α -Synuclein)	(Maruyama et al. 2010)
KIF5A	Kinesin family member 5A	ad	< 1 %	FTD	Störung des axonalen Transport	Nach bisherigen Ergebnissen TDP-43	(Brenner et al. 2018)
CHCHD10	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10	ad	< 1 %	FTD Myopathie	Mitochondriale Dysfunktion	CHCHD10 (1 Fall)	(Bannwarth et al. 2014)
UBQLN2	Ubiquilin-2	xr	< 1 %	FTD	Protein-Dyshomöostase	TDP-43	(Deng et al. 2011)
VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C	ad	< 1 %	SMA Myopathie	Störung der Vesikeldynamik		(Nishimura et al. 2004)
VCP	Valosin-containing protein	ad	< 1 %	FTD Einschlusskörpermyopathie, Paget-Krankheit (IBMPFD)	Protein-Dyshomöostase	TDP-43	(Johnson et al. 2010)

Tab. 2.1: Charakteristika der gesicherten ALS-Gene geordnet nach ihrer Häufigkeit in deutschen FALS-Patienten gemäß Müller et al. 2018. – Fortsetzung

Gen	Protein	Vererbung	Häufigkeit % familiärer ALS	Weitere mögliche Phänotypen	Mutmaßlicher Mechanismus	Neuropathologische Ablagerungen	Referenz
NEK1	NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 1	ad	< 1 %		Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen		(Kenna et al. 2016)
PFN1	Profilin-1	ad	< 1 %		Zytoskelettale Dysfunktion	TDP-43	(Wu et al. 2012)
HNRNPA1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	ad	< 1 %		RNA-Dyshomöostase	TDP-43 (1 Fall)	(Kim et al. 2013)
HNRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1	ad	< 1 %		RNA-Dyshomöostase		(Kim et al. 2013)
ANG	Angiogenin	ad	< 1 %		Störung der Angiogenese, RNA-Dyshomöostase	TDP-43	(Greenway et al. 2006)
CCNF	G2/mitotic-specific cyclin-F	ad	< 1 %		Protein-Dyshomöostase		(Williams et al. 2016)
MATR3	Matrin-3	ad	< 1 %	Myopathie	RNA-Dyshomöostase		(Johnson et al. 2014)
TUBA4A	Tubulin alpha-4A chain	ad	< 1 %		Zytoskelettale Dysfunktion		(Smith et al. 2014)
GLT8D1	Glycosyltransferase 8 Domain Containing 1	ad	< 1 %		Störung des Gangliosid-signalings		(Cooper-Knock et al. 2019)
ANXA11	Annexin A11	ad	< 1 %		Störung der Vesikeldynamik		(Smith et al. 2017)