

GENETIK bei NEUROPATHIEN und THERAPIE

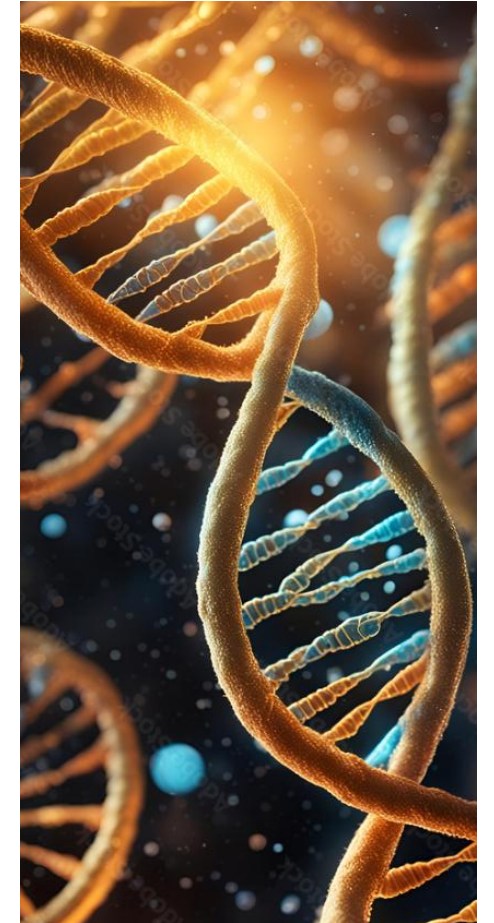


Univ. Doz. DDr. Denisa Weis

Institut Medizinische Genetik, Linz

Übersicht

- Einführung: Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT) und verwandte Neuropathien
- Klinische Klassifikation und phänotypische Heterogenität
- Genetische Heterogenität: über 130 krankheitsverursachende Gene
- Diagnostische Methoden:
 - Sanger-Sequenzierung und MLPA
 - Targeted Gene Panels
 - Whole-Exome Sequencing (WES)
 - Whole-Genome Sequencing (WGS)
 - Long-Read Sequencing
- Variant-Interpretation und diagnostische Herausforderungen
- Therapeutische Ansätze:
 - Symptomatische Behandlung und Rehabilitation
 - Pharmakologische Therapien – laufende klinische Studien
 - Gentherapie und Gene Silencing
 - Biomarker und Clinical Trial Readiness



Charcot-Marie-Tooth Erkrankung – Einführung

- Häufigste hereditäre neurologische Erkrankung
- Prävalenz: 1:2.500 bis 1:10.000 (je nach Population)
- Erstbeschreibung 1886 durch Charcot, Marie und Tooth
- Klinisch: längenabhängige sensomotorische Polyneuropathie
 - Distale Muskelschwäche und -atrophie
 - Sensibilitätsverlust (distal, strumpf-/handschuhförmig)
 - Fußdeformitäten (Pes cavus, Krallenzehen)
 - Abgeschwächte bzw. fehlende Muskeleigenreflexe
 - Beginn typischerweise in der 1. bis 2. Lebensdekade
- Langsame Progression – Lebenserwartung meist normal
- Erbgang: autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal
- Weit gefasster Begriff „CMT und verwandte Erkrankungen“ umfasst zusätzlich:
 - **Distale Hereditäre Motor Neuropathie (dHMN)**
 - **Hereditäre Motorische und Sensorische Neuropathie (HMSN) (Charcot-Marie-Tooth)**
 - **Hereditäre Sensorische Neuropathie (HSN)**
 - **Hereditäre Sensorische und Autonome Neuropathien (HSAN)**
 - **Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP) – PMP22**



Klinische Klassifikation

CMT1 – Demyelinisierend

- NLG motorisch am Oberarm < 38 m/s
- Primäre Myelinschädigung in Schwann-Zellen
- Onion-bulb-Formationen in der Nervenbiopsie
- Häufigste Form: CMT1A (PMP22-Duplikation)
- Weitere Subtypen: CMT1B (MPZ), CMT1E (PMP22 Punktmutation), CMT4 (autosomal-rezessiv)
- Distale Muskelschwäche und -atrophie sowie Sensibilitätsverlust: meist langsam fortschreitend
- Hohlfußdeformität (Pes cavus), beidseitigen Fallfuß
- Symptombeginn: zwischen dem 5. und 25. Lebensjahr
- <5 % der Betroffenen sind auf einen Rollstuhl angewiesen
- Die Lebenserwartung nicht verkürzt

CMTi - Intermediär

NLG 25–45 m/s – z. B. CMTX1 (GJB1) –
gemischt demyelinisierend/axonal
Relativ typischer CMT-Phänotyp

- Sehr variabel: innerhalb einer Familie einige Betroffene in den Bereich der demyelinisierenden Neuropathie fallen, während andere in den Bereich der axonalen Neuropathie fallen

CMT2 – Axonal

- NLG motorisch am Oberarm > 38 m/s
- Primär axonale Schädigung
- Meist normale Myelinisierung
- Häufigster Subtyp: CMT2A (MFN2)
- Weitere häufige Gene: GDAP1, MPZ, NEFL, HSPB1, SORD
- Distale Muskelschwäche und Atrophie
- Große klinische Überlappung mit der demyelinisierenden peripheren Neuropathie
- Axonale Neuropathie: generell weniger behindert und weniger sensorische Verluste

Periphere Neuropathien in Multisystemerkrankungen

Friedreich'sche Ataxie (FXN – Trinukleotid Repeatexpansion, AR):

- Ataxie, Neuropathie, Kardiomyopathie
- Skyclarys® (Omaveloxolon): „Orphan drug“ in EU ab 16. LJ zugelassen, Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2-Signalweg aktiviert, Reduzierung der freien Radikalen

Refsum-Krankheit (PEX7 – AR):

- Anosmie, Early-Onset Retinitis pigmentosa, Taubheit, Ataxie, Ichthyose, Neuropathie

MNGIE (Mitochondriale Neurogastrointestinale Enzephalopathie) (TYMP – AR):

- Progressive gastrointestinale Motilitätsstörung; Kachexie; Ptose/Ophthalmoplegie oder
- Ophthalmoparese; Leukoenzephalopathie; demyelinisierende periphere Neuropathie

Transthyretin-Amyloidose (TTR – AD):

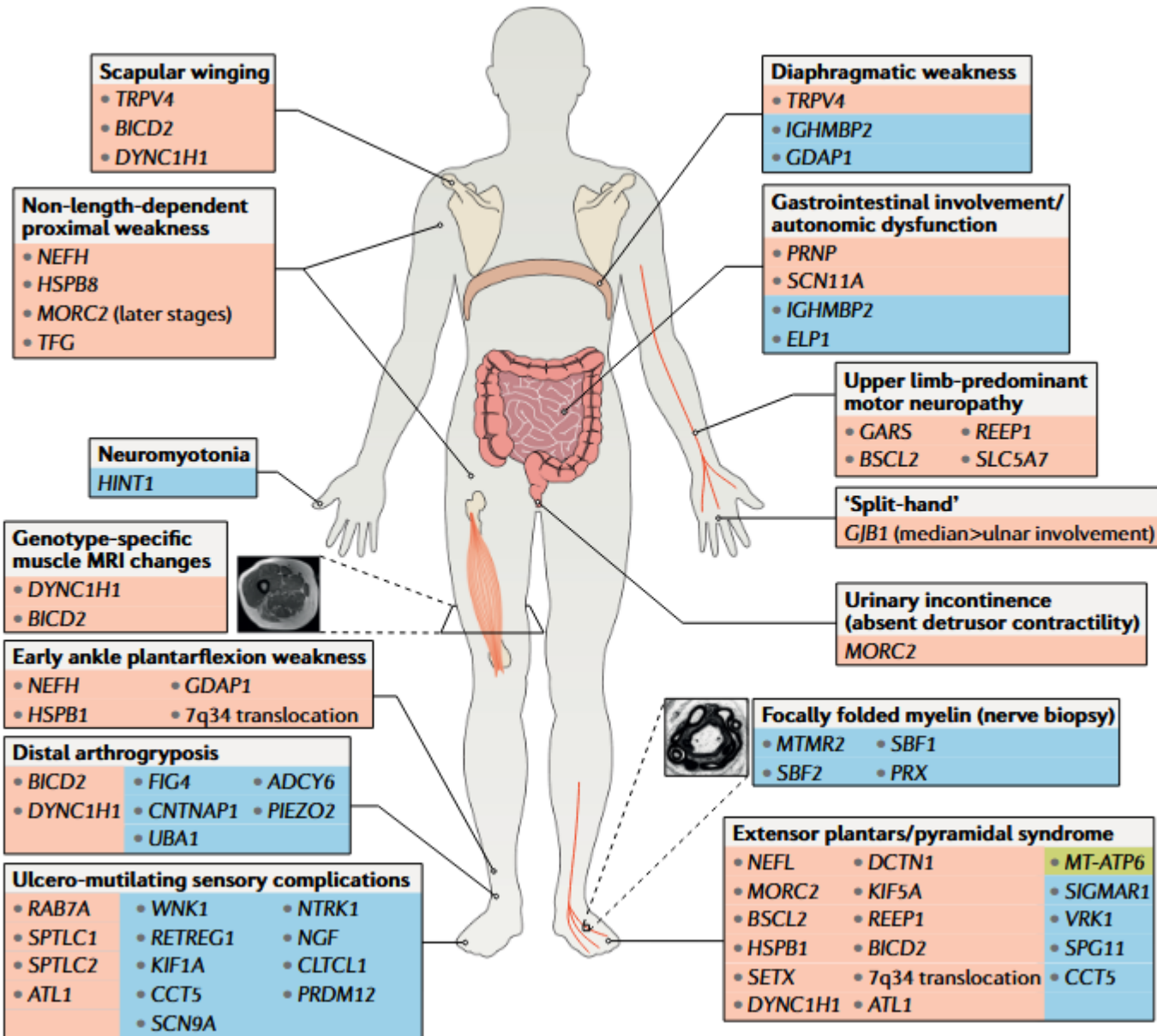
- Kardiomyopathie, sensorische-autonome Neuropathie, Nephropathie, ZNS-Amyloidose
- Pharmakotherapeutika: Gen-Silencing-Therapie (TTR-directed ASO, TTR-directed siRNA) und
- Transthyretin-Tetramer-Stabilisator sind die Erstlinientherapie

Die vier häufigsten CMT-Subtypen (ca. 90% der genetisch gelösten Fälle)

Subtyp	Gen / Mutation	Erbgang	Anteil (ca.)
CMT1A	PMP22-Duplikation (17p11.2)	Autosomal-dominant	~60% aller CMT
CMTX1	GJB1 (Connexin-32)	X-chromosomal	~10–17%
CMT1B	MPZ (Myelin Protein Zero)	Autosomal-dominant	~5–9%
CMT2A	MFN2 (Mitofusin-2)	Autosomal-dominant (meist)	~3–4%

- Nur etwa 60–77% aller klinisch diagnostizierten CMT-Patienten erhalten eine genetische Diagnose
- Höchste diagnostische Rate bei CMT1 (~97%), niedrigere bei CMT2, HMN und HSN (~50%)
- Mehr als 130 krankheitsverursachende Gene bekannt – starke genetische Heterogenität

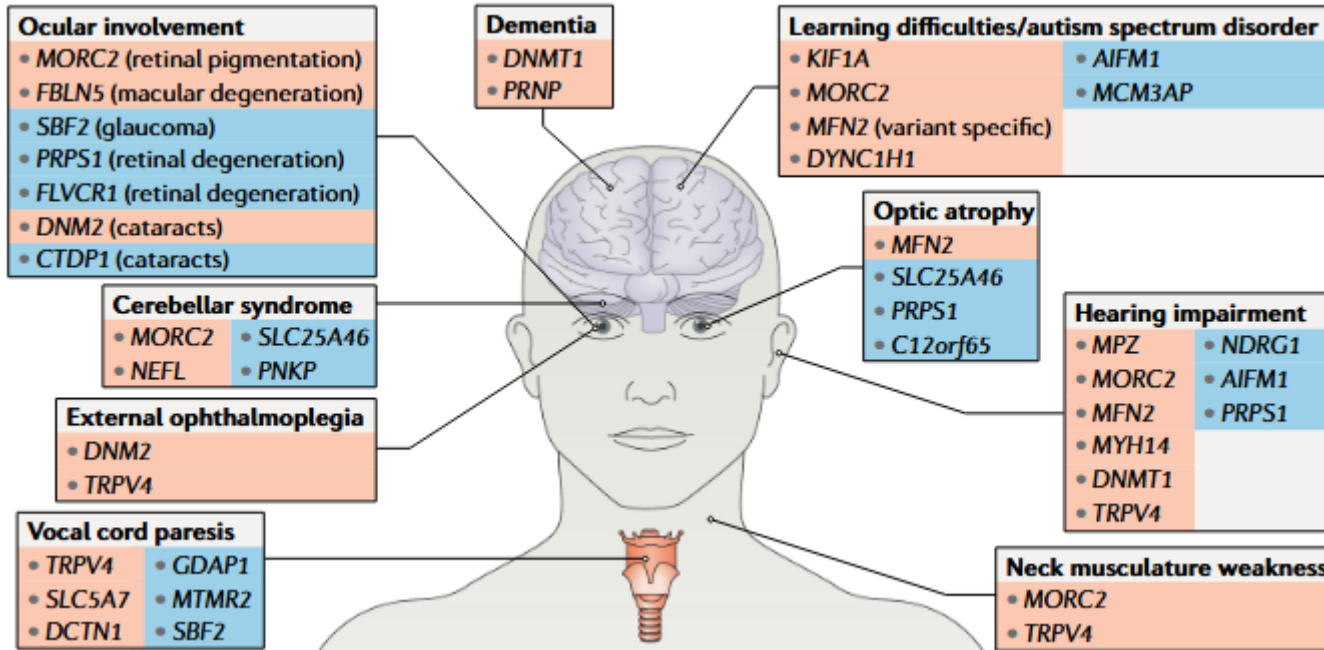
Phänotyp-Genotyp-Korrelationen



- Obwohl CMT einen gemeinsamen „Kern-Phänotyp“ zeigt, gibt es Subtyp-spezifische Befunde:
- Zwerchfellschwäche → TRPV4, IGHMBP2, DCTN1
- Gastrointestinale Dysfunktion → PRNP, SCN11A, IGHMBP2
- Obere Extremität → GARS, BSCL2m REEP1, SLC5A7
- Scapula alata → TRPV4, BICD2, DYNC1H1
- Distale Arthrogryposis → BICD2, DYNC1H1, FIG4 und ...
- Ulzero-mutilierende Komplikationen → SPTLC1/2, RAB7A...
- Focally folded myelin → MTMR2, SBF1, SBF2, PRX
- Deep phenotyping ist essenziell für gezielte genetische Abklärung.

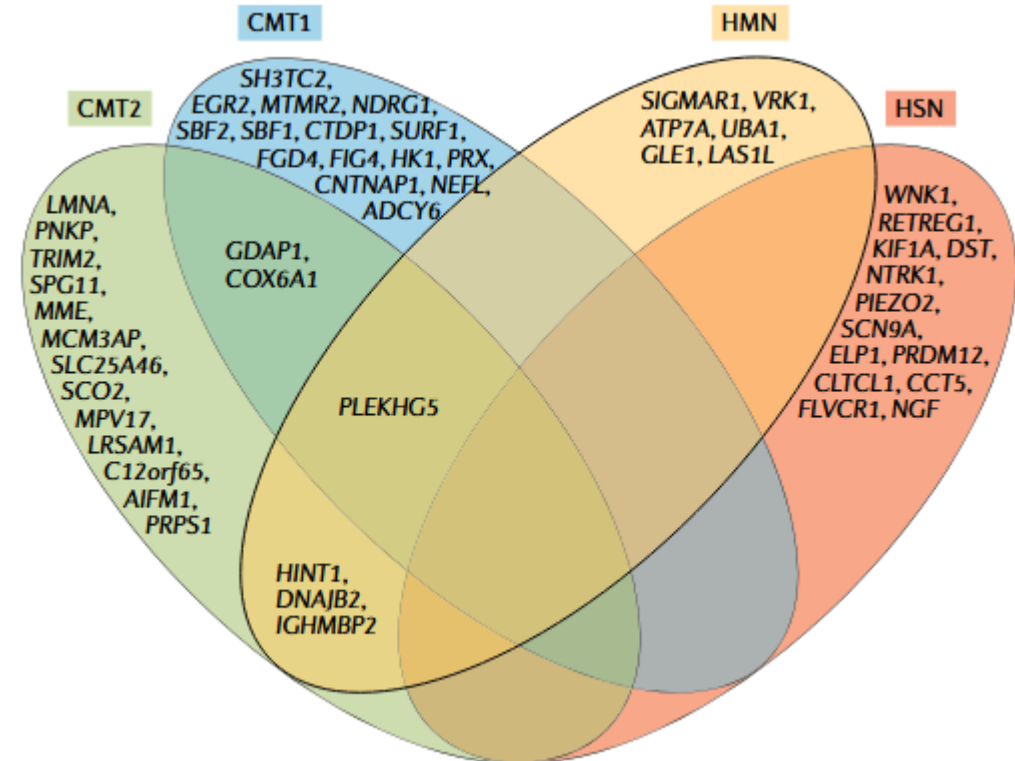
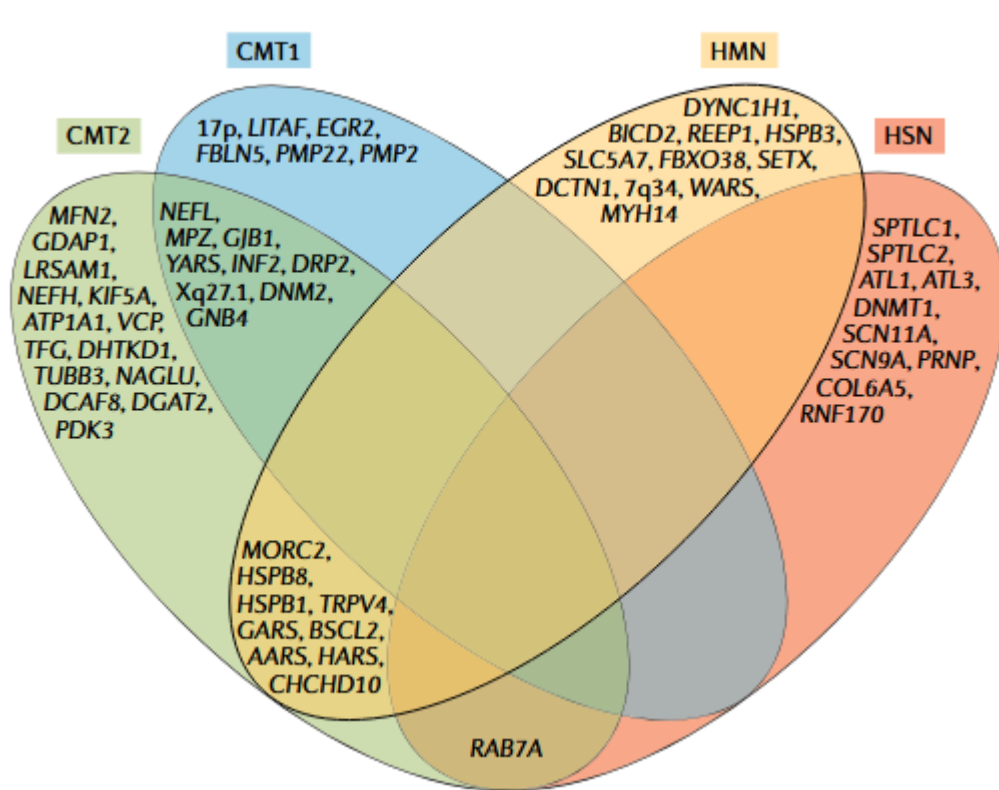
Abb. nach Pipis et al., Nat Rev Neurol 2019

Phänotyp-Genotyp-Korrelationen



- Subtyp-spezifische Befunde:
- Hörstörungen → MPZ, MFN2, MORC2
- Optikusatrophie → MFN2, SLC25A46
- Stimmband-Paresen → TRPV4, SLC5A7, DCTN1
- ASD/Lernschwäche → KIF1A, MORC2, MFN2, DYNC1H1

Genetische Heterogenität – überlappende Phänotypen



- Gene können verschiedene CMT-Phänotypen verursachen:
 - MORC2, HSPB8, HSPB1: CMT2 und HMN
 - RAB7A: CMT2 und HSN
 - NEFL, MPZ, GJB1: CMT1 und CMT2

- Ein Gen → mehrere Phänotypen („genotype-phenotype pleiotropy“)
- Umgekehrt: ein Phänotyp → viele mögliche Gene
- Konsequenz: unbiased genetische Abklärung nötig
 - Panel-basiert: Risiko der Unterdiagnose
 - WGS bietet breitesten Ansatz
- Typische Überlappungen:
 - CMT1 / CMT2 (intermediäre Formen)
 - CMT2 / HMN (motor-prädominante Varianten)
 - CMT2 / HSN (sensorisch-prädominante Varianten)

Diagnostische Herausforderungen



- Genetische Heterogenität: > 130 Krankheitsgene
- Phänotypische Heterogenität (inter- und intrafamiliär)
- Überlappung mit anderen Erkrankungen:
 - Hereditäre spastische Paraplegien (z. B. BSCL2, REEP1, SPG11)
 - Distal-Myopathien (z. B. HSPB1, BAG3, LMNA)
 - Hereditäre Ataxien (z. B. RFC1-CANVAS, DARS2-LBSL)
- „Sporadische“ Fälle – Erbgang oft schwer zu bestimmen
- De novo-Varianten und somatischer Mosaizismus
- Variant of Uncertain Significance (VUS) – Interpretations-Herausforderung
- Bevölkerungsspezifische Gründermutationen:
 - GDAP1 in Finnland, NDRG1 (p.Arg148X) und HK1 bei Roma
 - SPTLC1 p.C133W in Großbritannien
- Ethnische Minderheiten in großen Datenbanken unterrepräsentiert



Genetische Diagnostikmethoden – Entwicklung

1977

Sanger-Sequenzierung

Erste Generation – einzelne Gene,
zeitaufwendig

~2005

Next-Generation Sequencing (NGS)

Parallele Sequenzierung großer DNA-
Mengen

Heute

WGS + Long-Read Sequencing

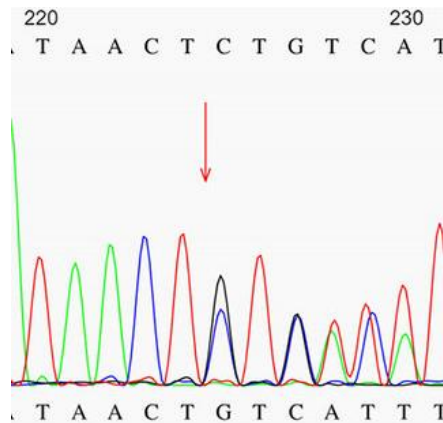
Nahezu vollständige Genom-Abdeckung,
Strukturvarianten

- Heute ersetzt NGS weitgehend die klassische Sanger-Sequenzierung in der CMT-Diagnostik
- Ausnahme: PMP22-Duplikation (CMT1A) – MLPA ist weiterhin First-Line-Methode

Sanger-Sequenzierung und MLPA

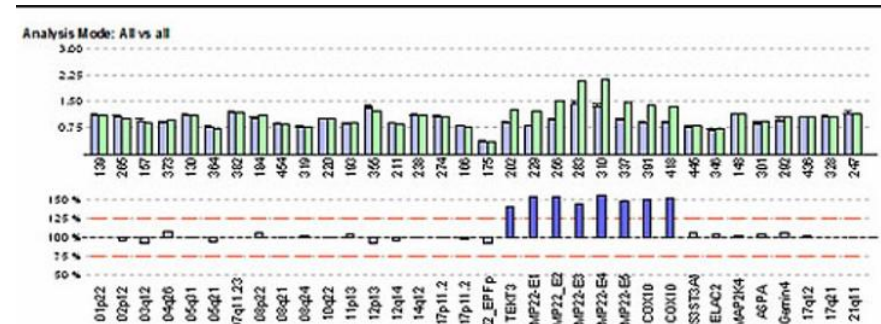
Sanger-Sequenzierung

- „First-generation“ Sequenzierung (1977)
- Fluoreszenzmarkierte ddNTPs → Kettenabbruch
- Hohe Zuverlässigkeit für einzelne Gene
- Nachteil: zeitaufwendig und teuer bei Heterogenität
- Heute v. a. zur Bestätigung von NGS-Befunden genutzt
- Falsch-negative möglich durch Primer-Allel-Dropout



MLPA

- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- Detektion von Copy-Number-Variants (CNV)
- Gold-Standard für PMP22-Duplikation (CMT1A)
- Auch für PMP22-Deletion (HNPP) und CMT1-Exon-Deletionen
- First-line bei klassischem CMT1-Phänotyp
- Wird i. d. R. vor NGS-Testung durchgeführt



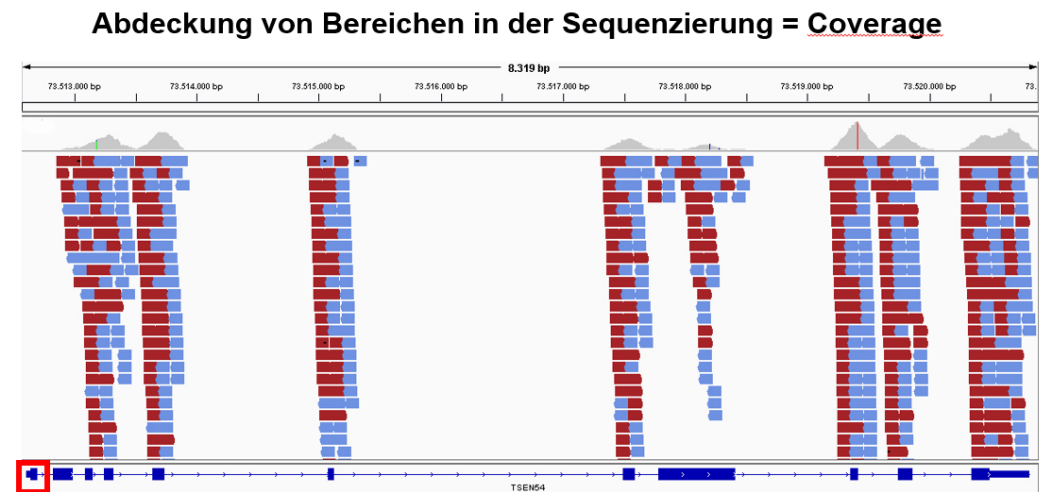
Targeted NGS – Gene Panels

- „Capture Kits“ zielen gezielt auf bekannte CMT-Gene
- Typische Panels enthalten 50–200 Gene (je nach Labor)
- Vorteile:
 - Hervorragende Abdeckung der Ziel-Exons
 - Einheitlich hohe Read-Tiefe (> 100x)
 - Minimiertes genetisches Rauschen
 - Überschaubare Anzahl zu interpretierender Varianten
 - Kosteneffizient
- Diagnostische Ausbeute: 18–31% (nach Ausschluss von CMT1A)
- Nachteile:
 - Erfasst nur kodierende Bereiche bekannter Gene
 - Keine Detektion von deep-intronic oder neuen Genen
 - Strukturvarianten oft schwer nachweisbar
 - Ständige Aktualisierung der Panel-Zusammensetzung nötig
- In klinischer CMT-Diagnostik aktuell am häufigsten eingesetzte NGS-Methode



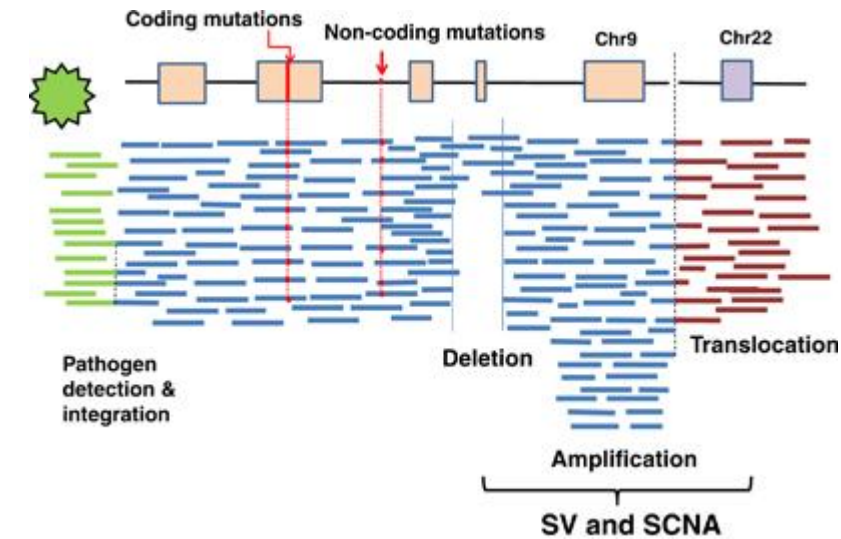
Whole-Exome Sequencing (WES)

- Sequenzierung aller kodierenden Regionen (ca. 1–2% des Genoms)
- Erfasst ~96% des Exoms bei hoher durchschnittlicher Read-Tiefe
- Ca. 90.000 SNVs und kleine Indels pro Person
- Hauptsächlich Forschungs-Tool zur Identifikation neuer CMT-Gene
- Diagnostische Ausbeute in CMT-Kohorten:
 - 19–45% bei zuvor negativen Panel-Ergebnissen
 - Bis 45% bei phänotyp-spezifischer Analyse (z. B. CMT2, dHMN)
- Vorteile gegenüber Panel:
 - Keine Limitierung auf bekannte Gene
 - Trios-WES erlaubt Identifikation von de novo-Varianten
- Limitationen:
 - Unvollständige Exom-Abdeckung (GC-reiche Regionen)
 - Keine Erfassung von nicht-kodierenden Varianten
 - Probleme bei Detektion von Strukturvarianten



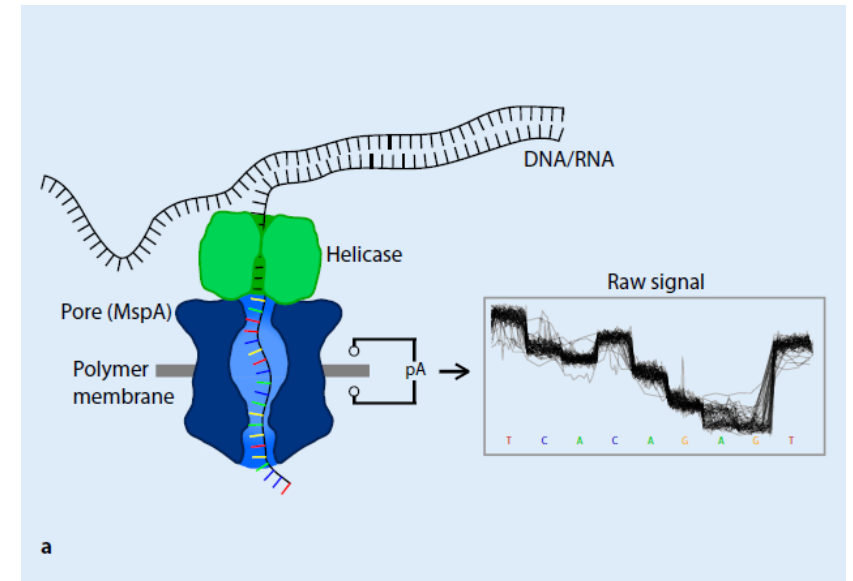
Whole-Genome Sequencing (WGS) – „Genome-first“

- Fragmentierung und Sequenzierung des gesamten Genoms
- Abdeckung: 98–100% der kodierenden Sequenzen (mehr als WES)
- Erfasst kodierende, nicht-kodierende und intergenische Regionen
- Ca. 5.000.000 Varianten pro Probe – robuste Filterung nötig
- Entscheidende Vorteile gegenüber WES:
 - Gleichmäßige Abdeckung, auch GC-reiche Regionen (z. B. erste Exons vieler CMT-Gene)
 - Detektion von Strukturvarianten (CNVs, Inversionen, Translokationen)
 - Mitochondriale DNA mit-sequenziert (>1000× bei PCR-frei)
 - Homozygotitäts-Mapping für rezessive Erkrankungen
 - Banking: Reanalyse bei neuen Erkenntnissen möglich
- PCR-freies WGS liefert zusätzlich:
 - Weniger Polymerase-induzierte Fehler
 - Bessere Detektion copy-neutraler Strukturvarianten
- Seit dem UK 100.000 Genomes Project zunehmend in klinischer Routine

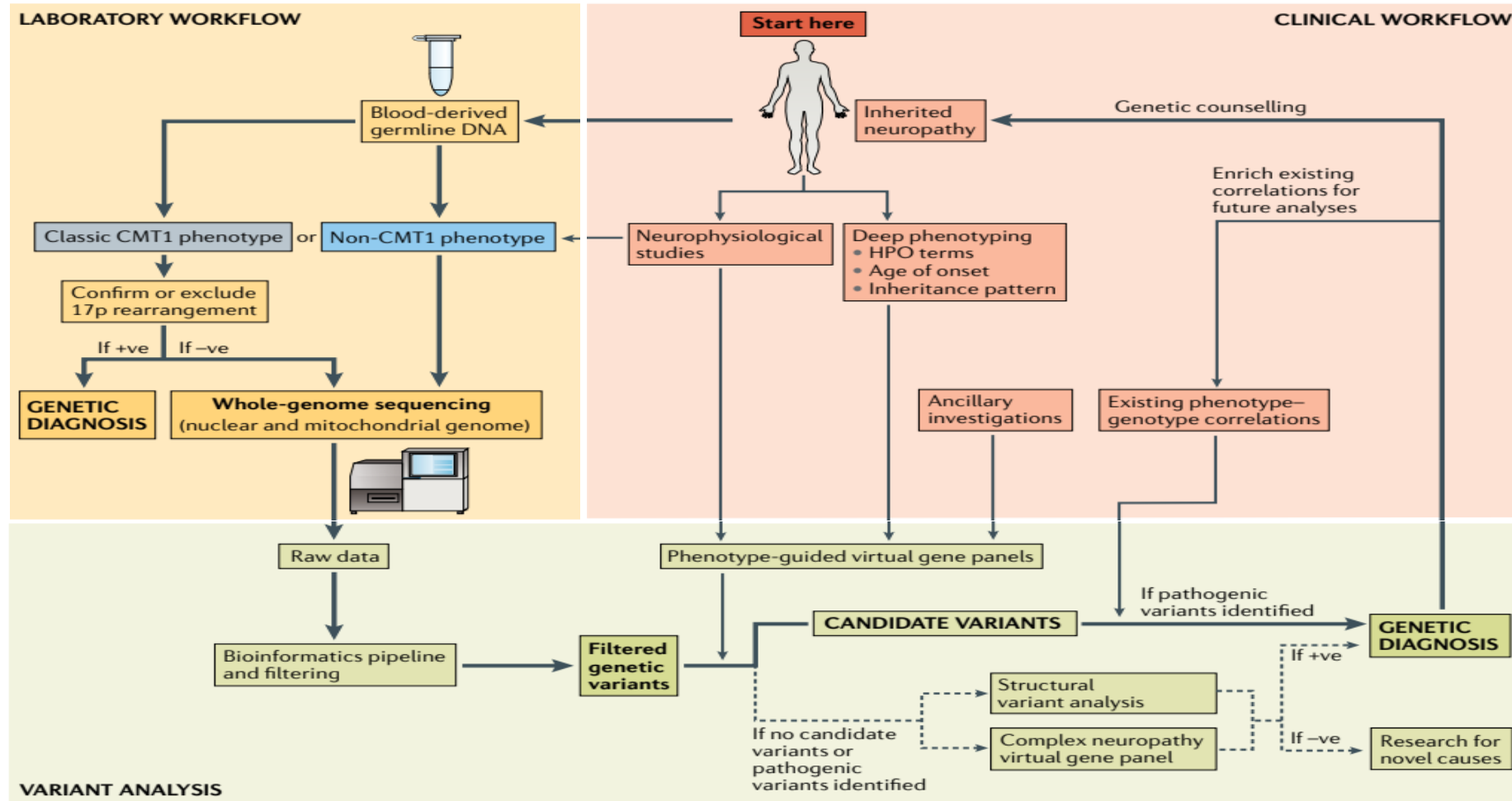


Long-Read Sequencing – Die dritte Generation

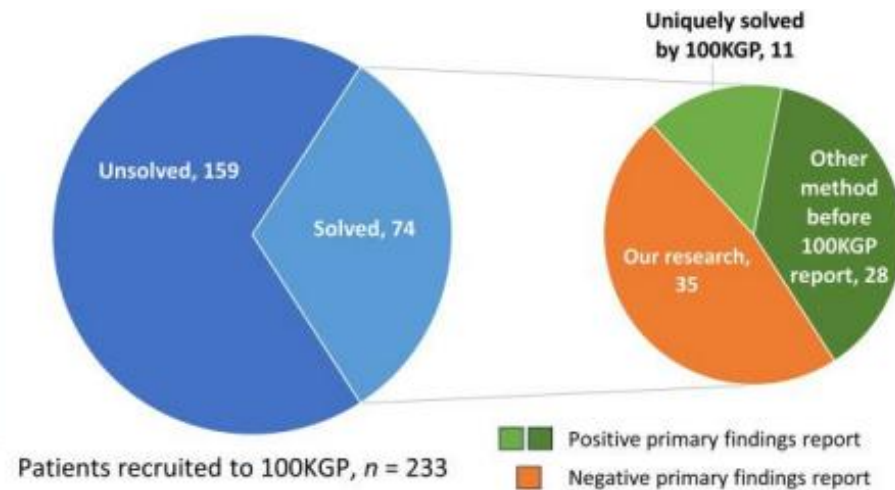
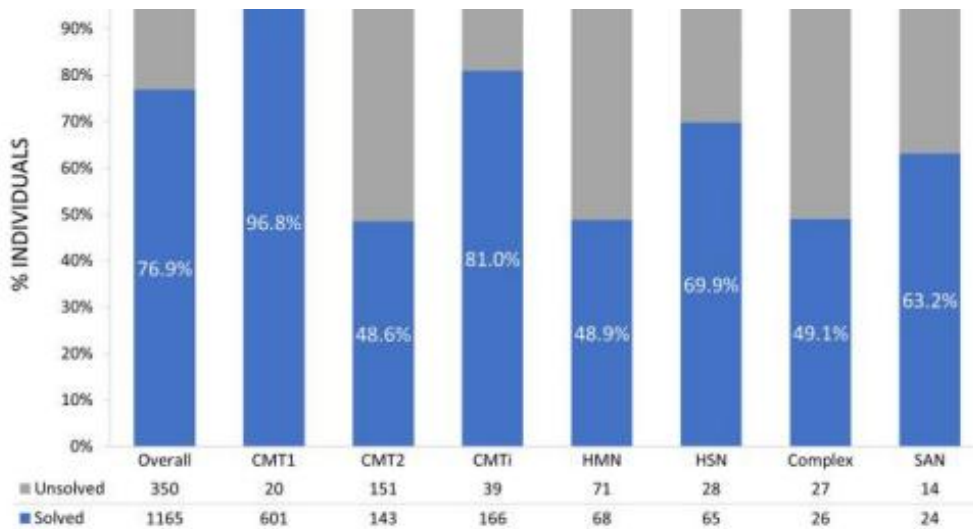
- Sequenzierung von DNA-Fragmenten bis zu mehreren hundert Kilobasen
- Überwindet wesentliche Limitationen des Short-Read-Ansatzes:
 - Repeat-Expansionen in nicht-kodierenden Bereichen
 - Pseudogene mit hoher Homologie (z. B. SORD/SORD2P)
 - Komplexe Strukturvarianten (Inversionen, Translokationen)
- Neue CMT-relevante Entdeckungen durch Long-Read:
 - RFC1 – pentanukleotide Repeat-Expansion (CANVAS-Syndrom)
 - NOTCH2NLC – GCC-Repeat-Expansion (5'UTR)
 - LRP12 – CGG-Repeat-Expansion (neue HMN-Ursache)
 - CMTX3 – 78 kb-Insertion von Chromosom 8 nach Xq27.1
 - dHMN1 – 1,35 Mb-Duplikation mit Inversion (7q34-q36.2)
- Technische Limitationen: höhere Kosten, geringere SNV-Genauigkeit
- Kombination short-read + long-read bietet derzeit höchste diagnostische Power



Diagnostischer Algorithmus bei CMT



Diagnostische Ausbeute – WGS in klinischer Praxis



• Studie Record et al. 2024:

- 1515 CMT-Patienten
- UCL Specialist Centre
- Nutzung WGS via 100KGP

• Gesamte diagnostische Rate: 76,9%

- CMT1: 96,8%
- CMTi: 81,0% (meist GJB1)
- HSN: 69,9%
- CMT2: 48,6%
- HMN: 48,9%

- Wichtigste genetische Befunde: PMP22dup 43,3% → GJB1 13,0% → PMP22del 6,2% → MFN2 3,9%
- Neue Gene mit steigender Relevanz: SORD (1,4%) und RFC1-CANVAS (2,0%)
- Diagnostische Lücke bleibt in axonalen CMT-Formen > 50%

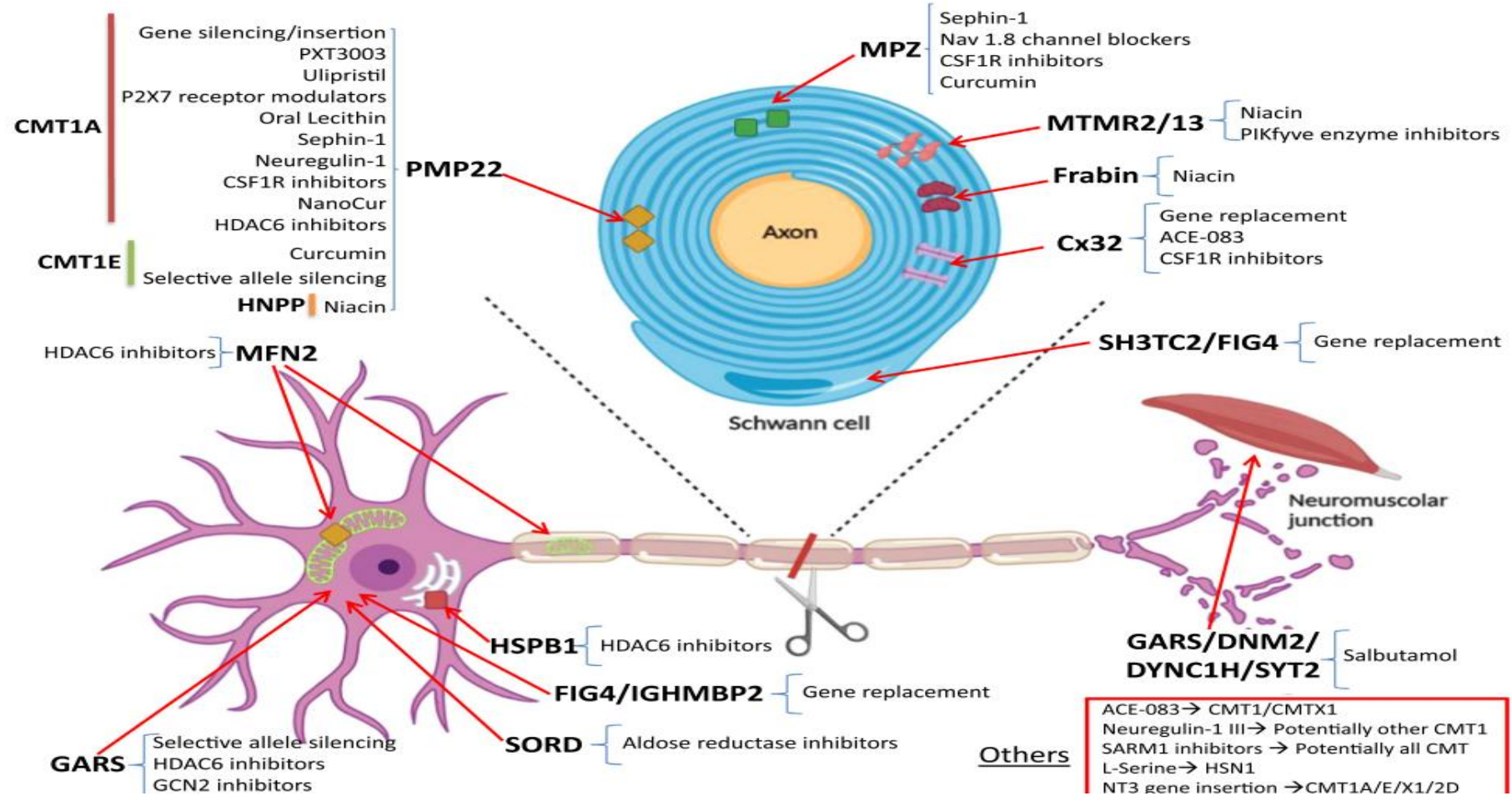
• WGS erhöhte Rate um 3,5%

• Research-Zugang zu WGS-Rohdaten entscheidend

Therapie bei CMT – Aktueller Stand

- Stand 2025: keine FDA/EMA-zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie für CMT
- Symptomatische und supportive Behandlung als Standard:
 - Physio- und Ergotherapie (Krafttraining, Stretching, Koordination)
 - Orthopädische Hilfsmittel (AFOs, orthopädische Schuhe)
 - Chirurgische Korrektur von Fußdeformitäten (Hohlfuß, Klauenzehen)
 - Schmerztherapie (NSAR, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva)
 - Behandlung begleitender Symptome (Fatigue, Depression, Schlafstörungen)
- Viele aussichtsreiche Therapieansätze in klinischer und präklinischer Phase:
 - Metabolische Korrektur (am weitesten fortgeschritten)
 - Gene Silencing (v. a. PMP22 bei CMT1A)
 - Gen-Ersatz-Therapie (bei rezessiven Formen)
 - Modulatoren zellulärer Stresswege (UPR, HDAC6)
 - Neurotrophin-Insertion (NT-3)
- Govorestat (AT-007) bei CMT-SORD: FDA-Meeting Q3/2025 abgeschlossen; NDA-Einreichungsstrategie noch offen

Therapeutische Zielstrukturen im Motoneuron



Schema nach Pisciotta & Pareyson, Neuromuscul Disord 2023 – Zielstrukturen an Axon, Schwann-Zelle, Neuron und NMJ

Laufende und kürzlich abgeschlossene klinische Studien

CMT-Typ	Substanz	Wirkmechanismus	Phase	Status / Studie
CMT1A	PXT3003	Kombination Baclofen/Sorbitol/Naltrexon → PMP22-Downregulation	Phase III	PREMIER-Studie (NCT04762758) – 2023 abgeschlossen, primärer Endpunkt nicht erreicht
CMT-SORD	AT-007 / Govorestat	Aldose-Reduktase-Hemmung → Reduktion des Sorbitol-Spiegels	Phase II/III	INSPIRE-Studie (NCT05397665) – 12-, 18- und 24- Monats-Daten positiv; FDA-Meeting Q3/2025: NDA- Weg noch offen; Bestätigungs-Phase-III (155 Pat.) registriert Sept. 2025
HSN1	L-Serin	Reduktion neurotoxischer Desoxysphingolipide	Phase II	SENSE-Studie (NCT06113055) – aktuell rekrutierend in UK
CMT1/CMT2	Ignaseclant (ehem. NMD670)	ClC-1 Chloridkanal-Hemmer → bessere neuromuskuläre Transmission	Phase IIa	SYNAPSE-CMT (NCT06482437) – Phase IIa abgeschlossen; Topline-Ergebnisse 02/2026: prim. Endpunkt (6MWT) nicht erreicht; signifikante Verbesserungen sek. Endpunkte (CMT-FOM, Handkraft, CMT-HI); gut verträglich; weitere Entwicklung geplant
CMT1A	VM202 / Engensis	HGF-Plasmid → Schwann-Zell- Regeneration	Phase I/IIa	NCT05361031 – abgeschlossen; Ergebnisse 2026 publiziert: sicher, Verbesserung sensorischer Neuropathie und Funktionsbeeintr.; Phase 2 in Planung
CMT2S / SMARD1	AAV9-IGHMBP2	Gen-Ersatz durch intrathekale AAV9- Injektion	Phase I/IIa	NCT05152823 – rekrutiert Kinder 2 Mo – 14 J

Gene-Silencing-Ansätze bei CMT1A – Reduktion der PMP22-Expression

Ansatz	Applikationsroute	Kommentar / Status
ASO (Antisense-Oligonukleotid)	Subkutan	Tierstudien an Nagetieren; wiederholte Gabe nötig
Squalenoyl-siRNA-Nanopartikel	Intravenös	Tiermodell (Maus); wiederholte Gabe; Squalen bereits in FDA-zugelassenen Arzneimitteln
FALCON-siRNA	Intravenös	IND-Stadium, FDA Orphan-Drug-Designation
AAV2/9-shRNA	Intraneural	Tiermodelle + NHPs; einmalige Gabe; invasiver Applikationsweg
LV-miR381	Intraneural	Einzelinjektion in Mäusen; Orphan-/Rare-Disease-Designation
AAV9-miR871	Lumbal intrathekal	Sehr vielversprechend; NHP-Daten vorhanden; klinische Studien in Vorbereitung
CRISPR/Cas9 (PMP22 TATA-Box)	Intraneural (liposomal)	Proof-of-concept in Mäusen; invasiver Applikationsweg
CRISPR/Cas9 (AAV-vermittelt)	IV oder intrathekal	IV-Gabe effektiver als intrathekal; noch kein klinischer Einsatz

Strategien der Gentherapie – je nach Pathomechanismus

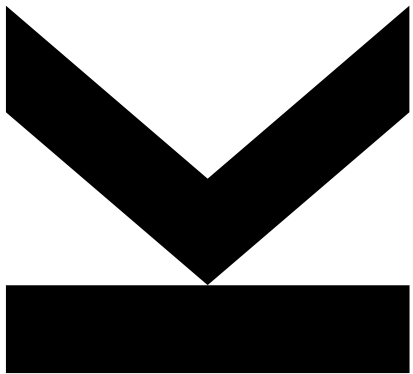
Mutationstyp	Mechanismus	Therapeutischer Ansatz	Beispiele (Modell / Studie)
CMT1A	Gen-Dosis-Effekt	Gene Silencing (ASO, siRNA, shRNA, miRNA, CRISPR-Cas9)	CMT1A-Modelle; klinische Studien in Vorbereitung
Dominante Mutationen (gain-of-function)	Toxischer Effekt der mutierten Kopie	Allel-spezifisches Silencing / Gene-Editing	CMT1E (PMP22 TrJ); CMT2D (GARS)
Dominant-negative	Mutierte Kopie beeinträchtigt Wildtyp	Silencing + Überexpression des Wildtyps	CMT2A (MFN1-Überexpression zur MFN2-Kompensation)
Rezessive Mutationen	Loss-of-function	Gen-Ersatz via AAV-Vektor	CMTX1 (GJB1); CMT4C (SH3TC2); CMT4J (FIG4); GAN, CMT2S (Phase I/II)

- Herausforderungen: sichere Applikation (intrathekal, intravenös, intraneural), AAV-Immunogenität, zellspezifisches Targeting
- Risiken: Hepatotoxizität, Thrombotische Mikroangiopathie, DRG-Toxizität (aus NHP-/Patientendaten)
- Immunsuppression und sorgfältige Patientenselektion essentiell

Vielversprechende präklinische pharmakologische Ansätze

Substanz / Klasse	CMT-Typ	Wirkmechanismus / Status
P2X7-Rezeptor-Modulatoren	CMT1A	Reduktion des Ca ²⁺ -Einstroms in Schwann-Zellen; intraperitoneal (Ratte)
Sephin-1 / IFB-088 / Icerguastat	CMT1A, CMT1B	UPR-Modulation (ER-Stress); oral (Maus); Studie bei ALS laufend
Neuregulin-1 Pathway (rhNRG1, Niacin, BMS-561392)	CMT1A, CMT4B, CMT4H, HNPP	Regulation der Myelindicke; Auf- oder Abregulation je nach Phänotyp
Nav1.8-Blocker (C31 u. a.)	CMT1B	Kontrolle der Na ⁺ -Ströme; oral (Maus); Lamotrigin als Kandidat
Lecithin (oral)	CMT1A	Verbesserung der Myelin-Lipid-Zusammensetzung; Studie geplant
HDAC6-Inhibitoren (CKD-504, Tubastatin-A, Ricolinostat)	CMT1A, CMT2A, CMT2D, CMT2F	Acetylierung von α-Tubulin & HSP90; verbesserter axonaler Transport
GCN2-Inhibitoren	CMT2D (GARS) – evtl. andere AARS	Hemmung der integrierten Stressantwort

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



Univ. Doz. DDr. Denisa Weis

Denisa.weis@kepleruniklinikum.at

05 7680 84 29605



**JOHANNES KEPLER
UNIVERSITÄT LINZ**

Altenberger Straße 69
4040 Linz, Österreich

jku.at

Basismodul III – Genetik der Neuropathien und Therapie- Denisa Weis

- **CMT ist die häufigste hereditäre Neuropathie mit > 130 krankheitsverursachenden Genen**
- **Moderne NGS-Technologien haben die genetische Diagnostik revolutioniert** (WGS erreicht ~77% diagnostische Rate in Spezialzentren, Long-Read-Sequenzierung erschließt neue Krankheits-Mechanismen; Varianten-Interpretation bleibt die eigentliche Herausforderung)
- **Diagnostische Lücke besteht v. a. bei CMT2, HMN und komplexen Neuropathien**
- **Therapeutisch stehen wir am Beginn einer neuen Ära** (Govorestat bei CMT-SORD – NDA-Einreichungsstrategie noch offen (FDA-Meeting Q3/2025); Bestätigungs-Phase-II registriert, Gene Silencing bei CMT1A kurz vor klinischem Einsatz, Ignaseclant (ehem. NMD670) – Phase IIa (02/2026): positive sek. Endpunkte (CMT-FOM, Handkraft); Phase IIb in Planung, HDAC6-Inhibitoren vielversprechend für viele CMT-Type, Gen-Ersatz-Therapien bei rezessiven Formen zunehmend realistisch).
- **Interdisziplinäre Zusammenarbeit (Klinik – Genetik – Forschung – Patientenorganisationen) essentiell**

Zum Nachlesen....

- (1) Fridman et al. 2015; Record et al. Brain 2024
- (2) Pipis et al., Nat Rev Neurol 2019
- (3) Pisciotta & Pareyson, Neuromuscul Disord 2023 – Zielstrukturen an Axon, Schwann-Zelle, Neuron und NMJ
- (4) De Grado et al., Expert Rev Neurotherapeutics 2025 – (ongoing and completed clinical trials)