

Der Schlüssel zur Therapie

Bielefelder Biochemie forscht zu Behandlung einer seltenen Krankheit

Sie ist sehr selten und gilt bislang als unheilbar: die Stoffwechselkrankheit Multiple Sulfatasedefizienz (MSD). Eine Therapie für MSD zu entwickeln, ist Ziel biochemischer Forschung. In ihrer aktuellen Studie sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Bielefeld und des Universitätsklinikums Göttingen diesem Ziel einen Schritt näher gekommen. Ihnen ist es gelungen, molekulare Faktoren zu bestimmen, die den Krankheitsverlauf von MSD maßgeblich beeinflussen. Ihre Ergebnisse präsentierte das Forschungsteam um die Bielefelder Biochemiker Professor Dr. Thomas Dierks und Dr. Karthikeyan Radhakrishnan am 3. Juli 2018 im Journal „Cell Reports“.

Patientinnen und Patienten, die an MSD erkrankt sind, zeigen häufig schon nach der Geburt Entwicklungsstörungen des Gehirns, des Skeletts und anderer Organe. Ihre Lebenserwartung hängt zwar vom Schweregrad der Erkrankung ab, beträgt aber in der Regel nur wenige Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome. Verursacher der vererbten Krankheit ist das FGE-Protein. Dieses im Stoffwechsel wichtige Enzym liegt bei MSD fehlgefaltet vor. „Um seine Funktion zu erfüllen, muss ein Protein eine stabile Struktur mit einer bestimmten Faltung, der sogenannten nativen Faltung, aufweisen“, erklärt Professor Dr. Thomas Dierks. Proteine erlangen diese native Raumstruktur nach ihrer Synthese in der Zelle, wobei sie spezifische Interaktionen mit molekularen Faktoren und Helferproteinen eingehen. Während dieses Prozesses kann es zu verschiedenen instabilen Fehlfaltungen kommen, insbesondere wenn das betreffende Protein eine vererbte Abweichung im Bauplan aufweist. „Liegt eine Fehlfaltung vor, verliert das Protein seine Funktion und kann verheerende Krankheiten verursachen“, so Dierks weiter.

Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Bielefeld und Göttingen gelang es im Rahmen ihres Verbundprojekts nun erstmals, die Art der Fehlfaltung des FGE-Proteins zu charakterisieren. Darüber hinaus konnten sie eine entscheidende Komponente des ‚Qualitätskontrollsystems‘ einer Zelle, die Proteindisulfidisomerase (PDI), als den Hauptfaktor identifizieren, der die Fehlfaltung eines FGE-Proteins erkennt und dessen Abbau beschleunigt. „Jede Zelle verfügt über ein sogenanntes Qualitätskontrollsystem, das einerseits Proteine dabei unterstützt, ihre native Faltung zu erreichen, aber andererseits auch fehlgefaltete Proteine dem Abbau zuführt“, so Dr. Karthikeyan Radhakrishnan. „Dieser Mechanismus ist für die biochemische wissenschaftliche Community von großem Interesse. Es ist davon auszugehen, dass in der Manipulation des zellulären ‚Qualitätskontrollsystems‘ der Schlüssel zur Therapie nicht nur von MSD, sondern auch von zahlreichen anderen Proteinfehlfaltungserkrankungen liegt.“

Neben der Universität Bielefeld und dem Universitätsklinikum Göttingen waren das Cambridge Institute for Medical Research (Großbritannien) und die Bruker Daltonik GmbH an dem Verbundforschungsprojekt beteiligt. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ein neues Verbundprojekt mit dem Department of Chemistry and Institute for Life Sciences der University of Southampton (Großbritannien) gestartet. Ziel des Projekts ist es, eine MSD-Therapie mit Hilfe sogenannter molekularer Chaperone zu entwickeln. Dabei kommen kleine Moleküle zum Einsatz, die die Proteinfaltung stabilisieren können. Das Projekt wird von der MSD-Action Foundation gefördert, einer von Patientinnen- und Patientenfamilien initiierten Stiftung mit Sitz in Irland.

Originalveröffentlichung:

Lars Schlotawa, Michaela Wachs, Olaf Bernhard, Franz J. Mayer, Thomas Dierks, Bernhard Schmidt, Karthikeyan Radhakrishnan: Recognition and ER quality control of misfolded Formylglycine-Generating Enzyme by Protein Disulfide Isomerase. Cell Reports.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.016>, erschienen am 3. Juli 2018.

Weitere Informationen:

- Erst die Krankheit entdeckt, jetzt die Patienten (Pressemitteilung, 04.01.2018):
https://ekvv.uni-bielefeld.de/blog/pressemitteilungen/entry/erst_die_krankheit_entdeckt_jetzt
- Seltene Kinderkrankheit führt zum Verständnis einer neuartigen Enzymfamilie (Pressemitteilung, 20.05.2005):
https://ekvv.uni-bielefeld.de/blog/pressemitteilungen/entry/seltene_kinderkrankheit_f%C3%BChrt_zu_m_verst%C3%A4ndnis
- MSD-Action Foundation: <http://www.savingdylan.com/research>