

Diättherapie für erbliche neuromuskuläre Erkrankung

Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Jenaer Humangenetik konnte die molekularen Mechanismen einer seltenen, erblich bedingten Erkrankung des autonomen Nervensystems detailliert aufklären. Mithilfe von Mäusen mit dem betreffenden Gendefekt gelang es, die Wirksamkeit einer diätetischen Therapie nachzuweisen, eine entsprechende klinische Studie ist in Vorbereitung.

Jena (UKJ/vdG) „Für die von dem Gendefekt Betroffenen eröffnet das Forschungsergebnis möglicherweise eine Diät als Behandlung. Das wird Gegenstand künftiger Untersuchungen sein“, so schloss vor gut acht Jahren die Meldung über die erste wissenschaftliche Beschreibung einer seltenen, genetisch bedingten Störung des autonomen Nervensystems. Mit ihrer jetzt im Journal of Clinical Investigation erschienenen Arbeit legt das Autorenteam um Dr. Patricia Franzka und Prof. Dr. Christian Hübner vom Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Jena (UKJ) nun das angekündigte Fortsetzungskapitel vor.

Die Forschungsgruppe konnte eine Mauslinie züchten, bei der das entsprechende sogenannte GMPPA-Gen inaktiviert ist. Zunächst untersuchten die Wissenschaftler, ob diese Mäuse ähnliche Symptome wie die betroffenen Patienten aufweisen. Kennzeichnend sind neben einer verzögerten geistigen Entwicklung eine Muskelschwäche, die bereits im ersten Lebensjahr große Probleme beim Schlucken und Essen bereitet und fortschreitende Bewegungseinschränkungen bringt, sowie eine fehlende Tränenproduktion. „Die Lernfähigkeit der Tiere war im Vergleich zu gesunden Mäusen stark verringert, sie entwickelten Gangunregelmäßigkeiten, die sich im Alter verstärkten, und die erwachsenen Tiere verloren an Muskelmasse“, so Erstautorin Patricia Franzka zu den Ergebnissen der phänotypischen Tests. Gewebeanalysen ergaben zudem eine dünnere Großhirnrinde, einen fortschreitenden Verlust von Nervenzellen und Veränderungen an den Muskelfasern.

Nachdem auf diese Weise bestätigt war, dass die Tiere an derselben Krankheit litten, konnten die Forscher nun einzelne Stoffwechselschritte unter die Lupe nehmen, in die GMPPA involviert ist. Ihre Spur: Das mit GMPPA eng verwandte GMPPB-Gen kodiert ein Protein, das eine wichtige Rolle für die Bereitstellung aktivierter Mannose spielt. Diese Zuckerart ist für die Anknüpfung von Zuckermolekülen an Proteine und Lipide notwendig. Sowohl bei den Tieren als auch bei den betroffenen Patienten ist die Konzentration aktivierter Mannose im Blut deutlich erhöht. GMPPB jedoch liegt in normaler Menge vor.

Diese zunächst widersprüchlichen Befunde konnten die Wissenschaftler nun aufklären: „Wir haben herausgefunden, dass GMPPA die Aktivität von GMPPB hemmt. Fehlt diese Kontrolle, wird übermäßig aktivierte Mannose produziert und vermehrt in zuckerhaltige Proteine, sogenannte Glykoproteine eingebaut, darunter auch Proteine, die für die Stabilität von Muskel- und Nervenzellen sorgen. Dadurch verlieren diese Proteine ihre Funktion und sie werden beschleunigt abgebaut“, beschreibt Projektleiter Prof. Dr. Christian Hübner den Mechanismus. Zur Bestätigung konnten die Wissenschaftler Proben von Muskelgewebe zweier Patienten untersuchen und fanden darin Proteine, die vermehrt Zucker tragen.

Im nächsten Schritt ging das Forschungsteam den schon vor Jahren ins Auge gefassten Therapieansatz an: Nach der Entwöhnung von den Muttertieren setzten sie junge Gendefekt-Mäuse auf eine Mannose-freie Diät. Und tatsächlich ließ sich durch die Ernährung mit Spezialfutter der

Einbau des Zuckers in Glykoproteine normalisieren. Das verringerte die Veränderungen an der Skelettmuskulatur und verhinderte weitgehend die Entwicklung von Bewegungseinschränkungen und die Degeneration von Nervenzellen. Die Veränderungen an der Großhirnrinde und die kognitiven Einschränkungen konnte die Diät jedoch nicht ausgleichen.

Warum das so ist, sollen jetzt sich anschließende Analysen und Messreihen beantworten. „Wir wollen untersuchen, ob die Glykosylierung weiterer Proteine beeinflusst ist, die bei der vorgeburtlichen Hirnentwicklung eine Rolle spielen. Gemeinsam mit dem Zentrum für seltene Erkrankungen am UKJ bereiten wir eine klinische Studie vor, um zu testen, ob eine Mannose-freie Diät auch eine therapeutische Option für Patienten ist“, verweist Patricia Franzka auf noch zu klärende Fragen und macht zugleich deutlich, dass man einer Behandlung für diese seltene Erkrankung ein großes Stück näher gekommen ist.

Das Forschungsergebnis ist im Rahmen des Graduiertenkollegs PromoAge entstanden, das seit 2016 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Darin untersuchen junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Halle und Jena molekulare Veränderungen an Proteinen als Schlüsselmechanismen des Alterns. Wesentlichen Anteil am Ergebnis hat Patricia Franzka, die in der ersten Förderphase als Kollegiatin ihre Promotion abschließen konnte. In der zweiten Förderphase des Kollegs arbeitet sie nun am Institut für Humangenetik als PostDoc und Teilprojektleiterin der Fortsetzungsstudie.

Originalpublikation:

Franzka P, et al. GMPPA defects cause a neuromuscular disorder with α -dystroglycan hyperglycosylation. J Clin Invest.2021;131(9):e139076. <https://doi.org/10.1172/JCI139076>

Weitere Informationen:

<https://www.uniklinikum-jena.de/jsmm/Contact/RTG+2155+ProMoAge.html>