

## Kraniosynostose: die zellulären „Anstandsdamen“ überlisten

**Forschende von MHH und LUH suchen nach einem Ansatz, den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte bei Neugeborenen zu verhindern.**

Der Schädel von Neugeborenen ist nicht fest, wie bei Erwachsenen, sondern flexibel. Das ist wichtig, weil er sich bei der Geburt verformen muss, um durch den schmalen Geburtskanal zu passen. Auch benötigt das Gehirn im ersten Lebensjahr viel Platz, weil es enorm schnell wächst. Die fünf Platten der Schädeldecke wachsen daher nach und nach zusammen und die letzte Schädelnaht verschließt sich erst im Erwachsenenalter komplett. Bei einigen Kindern verknöchern die Schädelnähte allerdings zu früh, mitunter bereits vor der Geburt. Diese Kraniosynostose genannte Erkrankung kommt bei etwa einer von 2.500 Geburten vor und führt zu einer charakteristischen Verformung des Schädels.

Bislang gibt es keine ursächliche medikamentöse Behandlung, die diese Erkrankung verhindern oder stoppen könnte. Betroffene Kinder benötigen oft einen chirurgischen Eingriff, um eine weitere Ausdehnung des Schädels zu gewährleisten. Welche molekularen Prozesse für eine Kraniosynostose im Einzelnen verantwortlich sind, ist noch unklar. Eine Rolle bei der Fehlentwicklung sind Mutationen im Gen *IL11RA*, das die Information für den Interleukin-11-Rezeptor (IL-11R) enthält. Dieser ist Andockstelle für den Botenstoff Interleukin-11, der eine wichtige Funktion im Knochenstoffwechsel innehat. Prof. Dr. Christoph Garbers, Leiter des Instituts für Klinische Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), will einen Ansatz finden, um die molekulare Fehlsteuerung zu unterbrechen und den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte zu verhindern. Das Projekt in Kooperation mit der Leibniz Universität Hannover (LUH) wird im Rahmen der Ausschreibung „Innovative Diagnostik und Therapieansätze zur Bekämpfung seltener Erkrankungen“ vom Förderprogramm zukunft.niederrhein über drei Jahre mit rund 1,5 Million Euro unterstützt.

### **Signalübertragung von Botenstoff Interleukin-11 gestört**

Professor Garbers forscht schon seit Jahren an den verschiedenen von Interleukin-11 gesteuerten Signalwegen. „Unsere bisherigen Arbeiten haben gezeigt, dass Veränderungen im *IL11RA*-Gen dazu führen, dass der Rezeptor innerhalb der Zelle verbleibt und nicht von seinem Botenstoff außerhalb der Zelle aktiviert werden kann“, erklärt der Biochemiker. Weil IL-11R an der Zelloberfläche fehlt, kann Interleukin-11 nicht andocken und die Signalübertragung für den Befehl „Schädelnaht offenhalten“ findet nicht statt. Verantwortlich dafür sind die sogenannten Chaperonproteine im Endoplasmatischen Retikulum (ER), dem Qualitätssicherungssystem der Zelle. Wie biochemische „Anstandsdamen“ kontrollieren die Chaperone, ob Proteine, die aus der Zelle heraustransportiert werden sollen, korrekt gefaltet sind. Haben sie aufgrund von Genmutationen nicht die richtige dreidimensionale Struktur, wird der Weitertransport blockiert und das Protein im ER zurückgehalten.

### **Funktionstüchtige Varianten aus der Zelle schleusen**

Diese Kontrolle ist sinnvoll, weil fehlgefaltete Proteine meist ohnehin nicht funktionieren und im schlimmsten Fall schädliche Wirkungen für den Organismus haben können. Professor Garbers und sein Team haben jedoch kürzlich entdeckt, dass einige durch Mutation hervorgegangene Varianten

des IL-11R doch an Interleukin-11 binden können. „In diesem Fall ist es also schlecht, dass sie nicht an die Zelloberfläche transportiert werden“, stellt der Biochemiker fest. Um diese funktionstüchtigen Varianten aus der Zelle herauszuschleusen, möchten Professor Garbers und sein Team die „Anstandsdamen“ der ER-Qualitätskontrolle überlisten. In einem ersten Schritt wollen die Forschenden daher alle Varianten genau charakterisieren und herausfinden, welche von ihnen trotz nicht korrekter Faltung funktionstüchtig sind.

In einem zweiten Schritt suchen sie in der großen Gruppe der Chaperone diejenigen, welche davon für den IL-11R zuständig sind. Zwei mögliche Kandidaten haben sie bereits identifiziert. „Wir werden Massenspektrometrie einsetzen, um weitere im ER vorkommende Proteine zu finden, die mit dem IL-11-Rezeptor eine Verbindung eingehen“, sagt Professor Garbers. Im dritten Schritt suchen sie schließlich nach einer Möglichkeit, die Bindung zwischen den Chaperonen und den noch funktionstüchtigen IL-11R-Varianten zu unterbrechen, damit die Rezeptoren die Zelle verlassen können. Dabei sollen verschiedene Wirkstoffe wie etwa sogenannte siRNAs und kleine Moleküle helfen, welche die Bindung der Chaperone verhindern und die IL-11R-Varianten aus dem ER freisetzen, um die IL-11-Signalübertragung wiederherstellen.

### **Neues Mini-Testmodell einer Schädelnaht**

Die weitere Untersuchung der potenziellen Wirkstoffkandidaten geschieht an der LUH. Dort überprüft ein Team um Prof. Dr. Dominik Egger, Leiter der Abteilung Biofabrikation für Wirkstofftestung am Institut für Zellbiologie und Biophysik, die Wirksamkeit der vorher identifizierten Wirkstoffe. Bislang fehlen dafür geeignete Labor-Testmodelle auf Basis menschlicher Zellen. Dies soll sich jetzt ändern. „Wir bauen aus speziell veränderten Stammzellen und Biomaterialien ein dreidimensionales, miniaturisiertes Modell einer Schädelnaht“, sagt Professor Egger, der Mitantragsteller des Projektes ist. Das Modell soll etwas kleiner als ein Kubikzentimeter sein und auf Hydrogelbasis entwickelt werden. Dabei wollen die Forschenden mögliche Wirkstoffe sowohl an gesunden als auch krankheitsbedingt veränderten Stammzellen testen, die den Gendefekt tragen.

„Dieses Projekt schafft möglicherweise eine erste ursächliche Behandlungsoption für Kraniosynostose“, betont Professor Garbers. Und vielleicht lässt sich dabei auf Bewährtes zugreifen. Denn pharmakologisch wirksame Substanzen, die auf fehlgefaltete Proteine wirken, werden bei anderen Erkrankungen wie etwa der Mukoviszidose bereits eingesetzt. „Wir wollen daher auch untersuchen, ob die hierfür entwickelten Medikamente auch bei Kraniosynostose funktionieren“, erläutert Professor Garbers. „In dem Fall wäre der Weg in die klinische Anwendung deutlich kürzer“, weiß der approbierte Apotheker. Bis es soweit ist, bleibt allerdings noch viel Forschungsarbeit zu leisten.