

Nagel-Patella-Syndrom: Neue Erkenntnisse

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Lehrstuhls für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Regensburg um Professor Dr. Ralf Witzgall identifizieren Krankheitsmechanismus und potenziellen therapeutischen Ansatz der erblichen Nierenerkrankung Nagel-Patella Syndrom.

Ein Forschungsteam um Professor Dr. Ralph Witzgall, Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Regensburg, hat einen zentralen Krankheitsmechanismus des Nagel-Patella-Syndroms entschlüsselt und einen potenziellen Therapieansatz aufgezeigt. Die Ergebnisse demonstrieren, dass ein bereits zugelassenes Medikament krankheitsverursachende Veränderungen signifikant abschwächen kann. Die Studie, an der auch eine Arbeitsgruppe der TU München mitwirkte, wurde unlängst in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

Beim Nagel-Patella-Syndrom handelt es sich um eine seltene Erbkrankheit, die nach den charakteristischen Fehlbildungen der Fingernägel und der Kniescheiben benannt wurde (Patella lautet der medizinische Fachausdruck für die Kniescheibe). Bestimmend für die Prognose der Patienten ist allerdings die Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die teilweise bis zum vollständigen Organversagen fortschreiten kann. Obwohl bereits 1998 bekannt wurde, dass Mutationen im Gen LMX1B das Nagel-Patella-Syndrom verursachen, waren die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung bislang nur unzureichend verstanden, zudem gibt es keinen therapeutischen Ansatz, um Patienten mit Nagel-Patella-Syndrom zu helfen.

Mutierte Proteine werden vorzeitig abgebaut

Am Lehrstuhl von Professor Dr. Ralph Witzgall konnte nun aufgeklärt werden, wie bestimmte krankheitsverursachende Mutationen in LMX1B zur Schädigung der Nieren beitragen. Die Nieren sind zusammen mit der Leber die bedeutsamsten Ausscheidungsorgane des menschlichen Körpers und verantwortlich für die Filtration des Bluts. Dabei werden wichtige Stoffe wie Eiweiß vom Filterapparat im Blut zurückgehalten und nicht mit dem Urin ausgeschieden. LMX1B kontrolliert ein genetisches Programm, das für die Funktion spezialisierter Nierenzellen, der Fußschenkeln oder Podozyten, unverzichtbar ist.

LMX1B kann seine Aufgabe nur dann ausüben, wenn es das Spurenelement Zink gebunden hat. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben herausgefunden, dass Mutationen, welche die Bindung von Zink verhindern, die Struktur von LMX1B zerstören. In der Folge erkennt die körpereigene Qualitätskontrolle mutiertes LMX1B als fehlerhaft, wodurch LMX1B instabil und vorzeitig im Proteasom abgebaut wird. Dadurch sinkt in den Podozyten der Spiegel von LMX1B unter eine kritische Schwelle, die Filtrationsbarriere der Niere wird nicht mehr korrekt ausgebildet und Eiweiß gelangt in den Urin, ein typisches Zeichen einer Nierenschädigung.

Therapeutisches Potenzial eines Proteasom-Inhibitors

„Unsere Ergebnisse zeigen erstmals, dass die krankheitsverursachenden Mutationen nicht die Funktion von LMX1B verändern, sondern dessen Stabilität beeinträchtigen, wodurch ein wichtiger molekularer Mechanismus der Erkrankung identifiziert werden konnte,“ erläutert Professor Ralph Witzgall, korrespondierender Autor der Studie.

„Die Entdeckung des krankheitsverursachenden Mechanismus machte es möglich, einen neuartigen Therapieansatz zu testen“, so der Wissenschaftler. Zum Einsatz kam Bortezomib, ein Wirkstoff, der bereits in der Krebstherapie verwendet wird und den Abbau bestimmter Proteine durch das Proteasom hemmen kann. Dabei zeigte sich, dass die Gabe von Bortezomib mutiertes LMX1B stabilisiert, was zu einer signifikanten Reduktion der Proteinurie und somit zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion führte.

„Die Ergebnisse stellen zwar noch keine unmittelbar verfügbare Therapie für die Patienten dar, bedeuten aber einen wichtigen ersten Schritt“, so Witzgall. „Sie zeigen, dass eine Stabilisierung des mutierten LMX1B-Proteins grundsätzlich geeignet sein könnte, die Schädigung der Nieren zu verhindern oder zumindest abzuschwächen.“

Originalpublikation:

J. Hermens, L. Lucke, O. Pieleles, O. Maier, H. Othmen, T. Burghardt, A. Schmidt, M. Moser, M.G. Madej, U. Schwartz, M. Zaparty, and R. Witzgall. Proteasome inhibition alleviates proteinuria in Lmx1b knock-in mice with dysfunctional LIM domains. Nat Commun 17, 9731 (2026).

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-77485-1>