

Neuer Angriffspunkt für Therapie gegen Autoimmunerkrankung entdeckt

Forschende der Universität Basel haben einen bedeutenden Fortschritt im Verständnis einer seltenen, aber schwerwiegenden Immunerkrankung erzielt. Das Team konnte entscheidende Mechanismen beim Recyclingprozess in der Zelle aufdecken, die neue Therapieansätze möglich machen.

Die LRBA-Defizienz ist eine seltene, allerdings schwerwiegende Autoimmunerkrankung, die 2012 erstmals beschrieben wurde. Die Erkrankung führt bereits im Kindesalter zu einem geschwächten Immunsystem und zu einer Vielzahl von gesundheitlichen Problemen wie zum Beispiel Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen.

Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Anne Spang am Biozentrum der Universität Basel hat nun in Kooperation mit der Goethe Universität Frankfurt einen bedeutenden Fortschritt im Verständnis der zellulären Prozesse, die dieser Krankheit zugrunde liegen, erzielt. Ihre im Fachjournal «Journal of Cell Biology» veröffentlichte Studie zeigt, dass bei Betroffenen gleich zwei Recycling-Schritte in den Zellen gestört sind. Die Ergebnisse bieten neue Einblicke in die zellulären Mechanismen der LRBA-Defizienz und eröffnen neue Wege für mögliche Therapien.

Neue Erkenntnisse zur LRBA-Defizienz

«Patientinnen und Patienten mit LRBA-Defizienz fehlt aufgrund einer Mutation das Protein LRBA», so Erstautorin Viktoria Szentgyörgyi. «Wir konnten zeigen, dass anders als bei gesunden Menschen in Zellen von Patienten übermässig viele und vergrößerte Endolysosomen vorliegen.».

Endolysosomen sind Organellen, kleine Bestandteile der Zelle, die eine Schlüsselrolle im Abbau und Recycling von Proteinen übernehmen. Sind sie durch einen genetischen Defekt, wie bei den Personen mit LRBA-Defizienz, vergrößert und in Überzahl vorhanden, kommt es zu schweren Funktionsstörungen in den Zellen. Die Folge sind starke gesundheitliche Beeinträchtigungen, darunter wiederkehrende Infektionen oder entzündliche Darmerkrankungen.

«Anhand von Patientenproben haben wir herausgefunden, dass in diesen Zellen auch die Sekretion der Endolysosomen und Lysosomen erhöht ist», sagt Viktoria Szentgyörgyi. Normalerweise, bauen Endolysosomen und Lysosomen Proteine ab und stellen der Zelle die Bestandteile der Proteine, die Aminosäuren, wieder zur Verfügung, um neue Proteine herzustellen. Die erhöhte Sekretion dieser Organellen weist auf einen Defekt in diesem Recyclingprozess hin und führt zu Entzündungen und Gewebeschäden.

Zwei Recyclingschritte sind defekt

Die Zelle benutzt verschiedene Wege des Recyclings. Ein erster Recyclingweg bringt Proteine, die in die Zelle aufgenommen werden, wieder zurück zur Plasmamembran, damit sie dort verwendet werden können. Ein zweiter Recyclingweg bringt beschädigte Proteine von der Plasmamembran zu Endolysosomen und Lysosomen, damit sie dort abgebaut werden können. Es war bereits bekannt, dass der erste Recyclingweg zur Plasmamembran in LRBA-defizienten Patientinnen und Patienten gestört ist. Und so setzen Medikamente zur Therapie der Autoimmunerkrankung genau hier an.

Die neuen Defekte im Recyclingprozess innerhalb der Zelle, die das Team von Anne Spang nun beobachten konnte, wirken sich hingegen auf den zweiten Recyclingschritt aus. Bei diesem verschmelzen die Endolysosomen mit den Lysosomen. «Es zeigte sich, dass sich in den Zellen bei diesem Recyclingschritt sowohl vergrößerte Endolysosomen akkumulieren als auch die Endolysosomen- und Lysosomensekretion deutlich erhöht ist», sagt Viktoria Szentgyörgyi. LRBA spielt also in beiden Recyclingprozessen eine Schlüsselrolle. Die Folge ist eine Überreaktion des Immunsystems mit entsprechenden Folgen für den Patienten oder die Patientin.

Neue Angriffspunkte für die Behandlung des LRBA-Defekts

Die Studie liefert neue Einblicke in die zellulären Mechanismen des LRBA-Defektes. Für die bisher schwer zu behandelnde Krankheit, die durch Mutationen im LRBA-Gen verursacht wird, könnten zukünftig nun auch Medikamente in Betracht kommen, die im zweiten Recyclingschritt der Zelle ansetzen. Die neuen Erkenntnisse über die Rolle von LRBA im Recycling-System der Zelle eröffnen damit neue Therapieansätze, um die Symptome der Krankheit zu behandeln.

Originalpublikation

Viktória Szentgyörgyi, Leon Maximilian Lueck, Daan Overwijn, Danilo Ritz, Nadia Zoeller, Alexander Schmidt, Maria Hondele, Anne Spang and Shahrzad Bakhtiar

[Arf1-dependent LRBA recruitment to Rab4 endosomes is required for endolysosome homeostasis. Journals of Cell Biology.](#)

Journal of Cell Biology (2024), doi: 10.1083/jcb.202401167

Weiterführende Informationen

[Forschungsgruppe Prof. Dr. Anne Spang](#)