

Schlaganfall verursachende Mutationen korrigieren

LMU-Forschende haben verlässliche Strategien entwickelt, um die Funktion mutierter Proteine zu reparieren, die erblich bedingte Schlaganfälle verursachen.

CARASIL ist eine seltene, schwerwiegende und tödliche Erbkrankheit, die sich in einer Erkrankung der kleinen Hirngefäße äußert und Schlaganfällen auslöst. Verursacht wird sie durch genetische Mutationen, die zu einem Funktionsverlust des Proteins HTRA1 führen. Das Enzym spielt eine wichtige Rolle für die Erhaltung des Gleichgewichts in der extrazellulären Matrix. Wenn es in seiner Funktion gestört ist, kann es dort weniger Proteine spalten und abbauen, wodurch sich das Gleichgewicht verschiebt und das Gehirn in der Folge erkrankt. „Es gibt bislang keine Heilung für CARASIL: Die Therapie beschränkt sich auf die Behandlung der Symptome der Patienten“, sagt LMU-Neurowissenschaftler Professor Martin Dichgans, Direktor am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung des LMU-Klinikums und einer der Verantwortlichen im Exzellenzcluster SyNergy.

Dichgans und sein Kollege Michael Ehrmann, Professor an der Fakultät für Biologie am Zentrum für Medizinische Biotechnologie der Universität Duisburg-Essen, sind Leiter einer Studie, die kürzlich in der Fachzeitschrift Nature Communications erschienen ist. Die Arbeit befasst sich mit Strategien zur Umkehrung der schädlichen Auswirkungen von CARASIL-verursachenden Mutationen. In enger Zusammenarbeit haben die beiden Laboratorien In-vitro- und In-vivo-Methoden sowie computergestützte Analysen kombiniert, um den strukturellen Aufbau und die katalytische Funktion des mutierten Enzyms zu reparieren. „Krankheitsverursachende Protein-Konformationen, die zu einem Funktionsverlust führen, sind mit herkömmlichen pharmazeutischen Wirkstoffen nur schwer zu behandeln“, erklärt Ehrmann. Um die schädlichen Deformationen zu korrigieren und die Aktivität des mutierten HTRA1 wiederherzustellen, hat das Team drei voneinander unabhängige biologische und biochemische Ansätze entwickelt, bei denen die Transkomplementierung von Proteinen, supramolekulare chemische Liganden und peptidische Liganden zum Einsatz kommen.

„In allen drei Fällen beruht der Reparaturmechanismus auf einer Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit des aktiven Zentrums des Enzyms“, erklären die Postdoktorandinnen und Autorinnen Nathalie Beaufort aus dem Team von Dichgans und Melisa Merdanovic aus dem Team von Ehrmann. Die neuen Erkenntnisse zeigen, dass die Korrektur pathogener Proteinkonformationen mit intelligenten Strategien möglich ist, was Chancen für die Präzisionsmedizin eröffnet.

Originalpublikation:

Beaufort, N., Ingendahl, L., Merdanovic, M. et al. Rational correction of pathogenic conformational defects in HTRA1. Nat Commun 15, 5944 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49982-8>