

Seltene Erkrankung enthüllt unbekannten Mechanismus der Fettverdauung

(Wien, der 6. Juli 2018) Damit Fett aus unserer Nahrung aufgenommen werden kann, muss es eine Reihe komplexer biochemischer Reaktionsketten durchlaufen. Die Fettmoleküle, bestehend aus einem Glycerin und drei Fettsäuren (daher auch Triglyceride genannt), müssen zunächst in ihre Bestandteile zerlegt werden um von den Zellen der Darmschleimhaut aufgenommen zu werden.

In diesen Zellen werden die Triglyceride wiederhergestellt und in kleine Transportpartikel verpackt, die in den Blutkreislauf entlassen werden. Kommt es in diesen Prozessen der Fettverdauung zu Störungen, kann das verheerende Auswirkungen haben.

Dies hat sich bei zehn Kindern aus sechs Familien gezeigt, die seit der Geburt an CDD und damit an schwerem Durchfall und/oder Erbrechen litten. Nachdem sich eine Reihe konventioneller Therapien als wirkungslos erwies, wurde schließlich Kaan Boztug, Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) sowie zugehöriger Forschungsgruppenleiter des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, hinzugezogen. In Kollaboration mit der Medizinischen Universität Innsbruck, dem University Medical Center Utrecht und der Ankara University School of Medicine führten die WissenschaftlerInnen DNA-Sequenzierungen mit dem Erbgut der Patienten durch, und stießen auf Mutationen in dem Gen für das Protein diacylglycerol-acyltransferase 1 (DGAT1). Die Studie wurde in der Fachzeitschrift *Gastroenterology* veröffentlicht. (DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.040)

DGAT1 ist ein Enzym, das für den letzten Schritt der Triglycerid-Bildung in den Zellen der Darmschleimhaut verantwortlich ist. Die ForscherInnen konnten nachweisen, dass die bei den Patienten gefundenen Mutationen des *DGAT1* Gens zu einer reduzierten oder vollständig eingestellten Proteinproduktion in den Zellen führte. In weiteren Experimenten zeigte sich, dass diese Zellen nicht in der Lage waren, Fette für ihren Stoffwechsel richtig zu nutzen. Darüber hinaus gelang es den Forschern, Darm-Organoid – miniaturisierte und vereinfachte Strukturen mit Organ-ähnlichen Eigenschaften – aus Patientenbiopsien zu züchten und die Auswirkungen des Gendefekts auch hier zu beobachten.

„Darm-Organoid sind ausgezeichnete Modellsysteme, um gastrointestinale Erkrankungen zu erforschen“, erklärt Rico Ardy, PhD-Student am LBI-RUD und CeMM und Co-Erstautor der Studie. „Gemeinsam mit den anderen experimentellen Ansätzen haben sie uns ermöglicht, die genetische Ursache und die molekularen Mechanismen dieser seltenen Erkrankung aufzuklären. Unsere Ergebnisse zeigen ganz allgemein, welche Rolle DGAT1 in einem gesunden Fettstoffwechsel spielt.“

Die Studie ist ein weiterer Beweis dafür, dass genetische Analysen für Patienten mit angeborenen Erkrankungen einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung einer passenden Pflege und Therapie darstellen. Die Arbeit zeigt darüber hinaus die generelle Bedeutung der Forschung an seltenen Erkrankungen, die in vielen Fällen nicht nur den betroffenen Patienten hilft, sondern auch neue Erkenntnisse über die menschliche Biologie liefert.

„Seltene Erkrankungen zu erforschen enthüllen oft fundamentale Prozesse der menschlichen Physiologie und helfen uns dabei, Therapien zu finden in Fällen, wo die konventionellen Ansätze

versagen“ fügt Kaan Boztug hinzu. „Die Patienten mit DGAT1-Defizienz wurden zunächst auf eine fettfreie Diät gesetzt, mit der sich die Verdauung der Patienten normalisierte. Die Forscher des LBI-RUD arbeiten unterdessen an spezifischeren, personalisierten Therapien um solche Erbkrankheiten in der Zukunft gezielter zu behandeln.“

Die Studie „Intestinal failure and aberrant lipid metabolism in patients with DGAT1 deficiency“ erschien in der Zeitschrift *Gastroenterology* im Juli 2018. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.040

Autoren: Jorik M van Rijn#, Rico Chandra Ardy#, Zarife Kuloğlu#, Bettina Härter#, Désirée Y. Van Haaften-Visser#, Hubert van der Doef, Marliek van Hoesel, Aydan Kansu, Anke H.M. van Vugt, Marini Thian, Freddy T.M. Kokke, Ana Krolo, Meryem Keçeli Başaran, Neslihan Gürcan Kaya, Aysel Ünlüsoy Aksu, Buket Dalgıç, Figen Ozcay, Zeren Baris, Renate Kain, Edwin C.A Stigter, Klaske D. Lichtenbelt, Maarten P.G. Massink, Karen J Duran, Joke B.G.M Verheij, Dorien Lugtenberg, Peter G.J Nikkels, Henricus G.F. Brouwer, Henkjan Verkade, Rene Scheenstra, Bart Spee, Edward E.S. Nieuwenhuis, Paul J. Coffey, Andreas R Janecke, Gijs van Haaften, Roderick H.J. Houwen, Thomas Müller*, Sabine Middendorp* und Kaan Boztug* (#Co-Erstautoren, *Co-Letztatoren).

Förderung: Diese Studie wurde von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, dem OENB Jubiläumsfonds, der Netherlands Organization for Scientific Research und dem Europäischen Forschungsrat (ERC) gefördert.

Kaan Boztug studierte Medizin in Düsseldorf, Freiburg und London vor seinem Doktorat bei Iain Campell am Scripps Research Institute (La Jolla, USA). Seine klinische Ausbildung und postdoktorale Forschungsarbeit absolvierte er bei Christoph Klein an der Medizinischen Hochschule Hannover. 2011 nahm er eine Stelle als Gruppenleiter am CeMM an und ist Associate Professor an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Er ist Leiter des CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases und Leiter des Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center Vienna am St. Anna Kinderspital und der Medizinischen Universität Wien. Seit 2016 leitet Kaan Boztug das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD).

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter der wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

www.cemm.at

Das **Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD)** wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Der Forschungsschwerpunkt des LBI-RUD liegt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen der Blutbildung, des Immunsystems und des Nervensystems – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neuartige Einblicke in die Humanbiologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche,

ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.
www.lbg.ac.at