

Seltene Erkrankungen - Fatale Signalstörung

Ein Schlüsselmolekül der Zellmembran spielt auch für die Entwicklung und Funktion menschlicher T-Zellen im Organismus eine entscheidende Rolle. Das hat ein Team um den LMU-Mediziner Christoph Klein jetzt aufgedeckt.

Biologische Membransysteme sind essenziell für das Entstehen und den Erhalt menschlicher Zellen. Die hochdynamischen Systeme und ihre Bestandteile spielen bei einer Vielzahl biologischer Prozesse eine zentrale Rolle. Ein Team um LMU-Mediziner Christoph Klein hat nun entdeckt, dass ein Schlüsselmolekül der Zellmembran eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und für die Funktion menschlicher T-Zellen im Organismus spielt.

Klein beschäftigt sich am Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU mit seltenen Erkrankungen bei Kindern und sucht gezielt nach Veränderungen im Genom, die mit einer Erkrankung in Verbindung stehen. „Im vorliegenden Fall sind wir bei insgesamt zehn Patienten, die wir im Rahmen unserer globalen Care-for-Rare Alliance untersuchen durften, auf Mutationen in einem Schlüsselmolekül der Zellmembran gestoßen, dem sogenannten FCHO1“, sagt Klein. „Wir haben dabei sechs verschiedene Mutationen entdeckt, die zu Funktionsverlusten des FCHO1 Proteins führen.“ Alle betroffenen Kinder litten an schweren und lebensbedrohlichen Immundefekten. Dass bei all diesen Erkrankungen verschiedene Mutationen desselben Proteins zu finden waren, machte die Forscher neugierig. Es war ein Indiz, dass möglicherweise ein grundlegender Vorgang die Ursache war.

Es war bereits bekannt, dass FCHO1 eine wichtige Rolle bei der sogenannten klathrin-vermittelten Endozytose (CME) spielt. Dabei werden über ein molekulares Gerüst der Zellmembran, das Klathrin, Substanzen in die Zelle aufgenommen. Dieser Prozess war offenbar bei den Kindern gestört. Marcin Łyszkiewicz und Natalia Ziętara, die beiden Erstautoren der Studie, untersuchten daher, welche Folgen die Mutationen im Protein FCHO1 unter bestimmten experimentellen Bedingungen hatten. Das Ergebnis: Die Mutationen führen zu einer Fehllokalisierung von FCHO1 – und darum kann das Molekül seine physiologische Wirkung zur Initiierung der Endozytose an der Zellmembran nicht mehr entfalten.

Die Forscher stellten die bei den Kindern identifizierten Mutationen in Zellversuchen nach, schnitten in T-Zelllinien das FCHO1-Gen heraus und zerstörten so die FCHO1-Funktion. In der Folge war in den Zellen die Aufnahmefähigkeit des T-Zell-Rezeptors gestört. Dieser Rezeptor vermittelt wichtige Signale in der Zelle, der Prozess ist sehr fein gesteuert. „Kommt er aus der Balance, können entweder wie bei unseren Patienten Immundefekte die Folge sein oder auch Autoimmunerkrankungen“, sagt Klein.

Das FCHO1-Protein stand bislang nicht im Fokus der Immunologie – vielleicht ein Grund dafür, dass dieser gar nicht so seltene Defekt bei Kindern mit schweren kombinierten Immundefekten so lange übersehen wurde. „Die Entdeckung zeigt beispielhaft, wie systematische Studien an Patienten mit seltenen genetischen Krankheiten dazu beitragen können, neue Gene und Signalwege aufzudecken, welche die Differenzierung und Funktion von Zellen des Immunsystems steuern“, sagt Klein. Die Ergebnisse werden künftig nicht nur helfen, eine exakte molekulare Diagnose zu stellen, sondern auch betroffene Familien mit seltenen Gendefekten präziser zu beraten. Sie gewähren parallel dazu auch grundlegende Einblicke in die Funktionsweise von Zellen des Immunsystems. Hier stehen die Forscher noch am Anfang, sie wollen künftig im Verbund mit einem großen internationalen

Netzwerk der Care-for-Rare Alliance das komplexe Zusammenspiel verschiedener Schlüsselmoleküle genauer untersuchen.

Nature Communications 2020

Paper:

Human FCHO1 deficiency reveals role for clathrin-mediated endocytosis in development and function of T cells

Marcin Łyszkiewicz, Natalia Ziętara, Christoph Klein et al.

Nature Communications. 2020

Link:

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-14809-9>