

Uniklinikum Würzburg: Neue Erkenntnisse zu den pathophysiologischen Abläufen bei Morbus Fabry

Einem Forscherteam um Prof. Dr. Nurcan Üçeyler an der Neurologischen Klinik des Uniklinikums Würzburg ist es gelungen, dem bislang noch ungeklärten Mechanismus von Schmerz, Empfindungsstörung und reduzierter Nervenfaserdichte der angeborenen Stoffwechselerkrankung Morbus Fabry auf die Spur zu kommen. Die Ergebnisse der umfangreichen Studie wurden im Oktober dieses Jahres in eLife, einem renommierten britischen Wissenschaftsmagazin, veröffentlicht.

Morbus Fabry ist eine seltene, lebensbedrohliche Erbkrankheit. Bei den Betroffenen funktioniert das Enzym α -Galaktosidase A nicht oder nur eingeschränkt. In der Folge werden Fettmoleküle – vor allem Globotriaosylceramid (Gb3) – nicht abgebaut und lagern sich in vielen Geweben und Organen ein, was die Krankheit zu einem interdisziplinären Problem macht. Zu den neurologischen Hauptsymptomen bei Fabry-Patienten zählt ein brennender Schmerz an Händen und Füßen, typischerweise ausgelöst durch Hitze oder Fieber. Außerdem verlieren die Betroffenen mit zunehmendem Alter häufig das Temperaturempfinden der Haut und haben dort auch eine reduzierte Anzahl an sensiblen Nervenfasern. Am UKW ist seit dem Jahr 2001 eines der größten europäischen Zentren für Morbus Fabry entstanden. Das „Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie Würzburg“ (FAZiT) betreut aktuell über 300 Patienten und ist auch bei der klinischen Erforschung der Erkrankung an unterschiedlichen Organen hoch aktiv.

Wie hängen Fettablagerungen und Symptome zusammen?

„Der Mechanismus, der die Gb3-Ablagerungen in den Zellen mit den Beschwerden der Patienten und dem Verlust von Nervenfasern verbindet, ist bislang noch unbekannt. Entsprechend sind die Behandlungsoptionen für die Patienten eingeschränkt“, berichtet Prof. Dr. Nurcan Üçeyler von der Neurologischen Klinik und Poliklinik des UKW. Als jüngstem Erfolg der Forschungsbemühungen gelang es kürzlich Dr. Lukas Hofmann aus dem Forscherteam um Prof. Üçeyler an einem Mausmodell der Fabry-Erkrankung dem Mechanismus von Schmerz, Empfindungsstörung und reduzierter Nervenfaserdichte auf die Spur zu kommen. An der umfangreichen Studie waren außerdem die Arbeitsgruppe Molekulare Elektrophysiologie und das Institut für Klinische Neurobiologie der Universität Würzburg sowie die Yale School of Medicine aus New Haven/USA beteiligt.

Gb3-Ablagerungen reduzieren Ionenströme

Die Untersuchungen zeigten, dass der Verlust der thermischen Empfindlichkeit auf durch Gb3-Ablagerungen reduzierte Ionenströme in sensiblen Spinalganglienneuronen zurückzuführen ist. Letztere sind Nervenzellen, die für die Sensibilität zuständig sind und sich in den Spinalganglien befinden. Die Ionenströme sind für die Entstehung und Weiterleitung der elektrischen Signale in den Nervenfasern verantwortlich, die auch der Schmerzempfindung zugrundeliegen. Die für die Fabry-Erkrankung typischen Gb3-Ablagerungen führen außerdem zu erhöhtem zellulären Stress und zu Zelltod in den sensiblen Spinalganglienneuronen, wodurch sich die verminderte Nervenfaserdichte in der Haut erklären lässt. „Im Zellmodell für Morbus Fabry konnten wir ferner nachweisen, dass die Verminderung der Ionenströme in direktem Zusammenhang mit der Akkumulation von Gb3

innerhalb der Zellen steht“, erläutert Dr. Hofmann und fährt fort: „Durch Inkubation dieser Zellen mit einem Medikament, das auch im Rahmen der derzeit üblichen Enzyersatztherapie bei Fabry-Patienten eingesetzt wird, konnte dieser Effekt rückgängig gemacht werden.“

Verständnisgewinn als mögliche Vorstufe für eine bessere Therapie

Die gewonnenen Erkenntnisse bilden laut dem Würzburger Forscherteam nun die Grundlage für weitere Untersuchungen, die letztlich in einer noch effizienteren Diagnostik und Therapie von Morbus Fabry sowie anderen Lipidspeicherkrankheiten münden können.

Die Ergebnisse der Studie wurden im Oktober 2018 in eLife, einer renommierten britischen Fachzeitschrift für Biomedizin und Life Sciences, veröffentlicht.

Literatur:

Hofmann L, Hose D, Grieshammer A, Blum R, Döring F, Dib-Hajj S, Waxman S, Sommer C, Wischmeyer E, Üçeyler N. Characterization of small fiber pathology in a mouse model of Fabry disease. Elife. 2018 Oct 17;7. pii: e39300. doi: 10.7554/eLife.39300. [Epub ahead of print]

Forschungsförderung:

Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Würzburg (N-260)