

Wie die Fehlfunktion eines Proteins eine komplexe neurologische Erkrankung verursacht

Bei manchen genetischen Erkrankungen des Menschen ist nur die Aminosäurenabfolge eines einzigen Proteins verändert. Solche monogenetischen Erkrankungen sind zwar selten, sie erlauben jedoch einzigartige Einblicke, wie Funktionsstörungen eines Proteins Zell- und Organfunktionen verändert. Dadurch wird die Untersuchung menschlicher Erkrankungen auf allen Skalen – vom Protein bis zum erkrankten Individuum – möglich. Ein Team um den Physiologen Prof. Christoph Fahlke vom Jülicher Institut für Biologische Informationsprozesse (IBI-1) hat eine solche monogenetische Erkrankung untersucht und erklärt, wie eine Mutation in einem Gen für einen Glutamat-Transporter die komplexen neurologischen Symptome verursacht. Die Ergebnisse wurden in einer aktuellen Studie im Fachmagazin „Brain Communications“ publiziert.

Die untersuchte monogenetische Erkrankung ist eine Variante der episodischen Ataxie, die episodische Ataxie Typ 6. Patienten mit dieser Erkrankung leiden unter anfallsweisen Störungen der Bewegungskoordination, epileptischen Anfällen und Migräne. Die Ursache sind Mutationen in einem Gen, das für einen Glutamat-Transporter, den exzitatorischen Aminosäuretransporter EAAT1, in bestimmten Gliazellen kodiert. Glutamat ist der bedeutendste erregende Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Er sorgt dafür, dass Signale von einer Nervenzelle zur anderen übertragen werden. In einem äußerst schwerwiegenden Fall der episodischen Ataxie Typ 6 führt eine Punktmutation dazu, dass dieser Transporter schlechter Glutamat transportiert, aber eine andere Funktion verstärkt ausübt: Glutamat-Transporter können auch als chlorid-selektive Ionenkanäle funktionieren, und die krankheitsverursachende Mutation verlängert den Zeitraum, in der der Transporter als Ionenkanal funktioniert.

Um zu verstehen, wie eine solche Fehlfunktion zu der neurologischen Symptomatik führt, hat das Team um Christoph Fahlke eine transgene Maus untersucht, die die gleiche krankheitsverursachende Punktmutation wie die Patienten trägt und auch die gleichen neurologischen Symptome zeigt. „Zunächst sind wir davon ausgegangen, dass wir nur diskrete Veränderungen der synaptischen Übertragung finden. Stattdessen zeigte die transgene Maus eine ausgeprägte Neurodegeneration. Viele der Mäuse verloren im Laufe ihres Lebens große Teile ihres Kleinhirnes“, erläutert Dr. Peter Kovermann, der Erstautor der Studie. Durch Kombination verschiedener physiologischer Verfahren gelang es den Jülicher Wissenschaftlern, den zugrundeliegenden Mechanismus aufzuklären: Gliazellen im Kleinhirn weisen embryonal eine hohe Chloridkonzentration auf. Wenn sich Synapsen bilden und Glutamat freigesetzt wird, öffnet sich der Glutamat-Transporter-Chloridkanal und Chlorid strömt aus. Die krankheitsverursachende Mutation führt zu gesteigertem Chloridausstrom, die Gliazellen schrumpfen, was zur Apoptose führt. Der gliale Zelluntergang ist der Ausgangspunkt einer Kleinhirndegeneration.

Dieser neue Befund, dass EAAT1 nicht nur die synaptische Übertragung steuert, sondern auch Entwicklungsprozesse regulieren kann, erklärt, warum Veränderungen im gleichen Gen mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen assoziiert sein können. Mutationen im Glutamattransporter EAAT1 sind nicht nur mit der episodischen Ataxie, sondern auch mit Migräne, dem Tourette Syndrom, dem Autismus und der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) assoziiert.

Die neuen Ergebnisse sind aber auch für andere Erkrankungen bedeutsam. Eine Störung der Glutamathomöostase spielt in einer Reihe von Erkrankungen eine Rolle, beispielsweise beim Schlaganfall oder beim Morbus Alzheimer. Hier suchen Wissenschaftler seit langem neue therapeutische Ansätze mit Substanzen, die die Glutamataufnahme stimulieren. Eine solche Steigerung der Glutamataufnahme würde auch zur Steigerung des Chloridstroms führen und könnte damit ähnlich negative Auswirkungen wie in der episodischen Ataxie haben. Die neue Jülicher Studie zeigt, wie komplex die Interaktionen zwischen Zellfunktionen in unserem Gehirn sind und belegt wie wichtig der in Jülich verfolgte Multiskalenansatz für die Neurowissenschaften ist.

Originalveröffentlichung:

Increased glutamate transporter-associated anion currents cause glial apoptosis in episodic ataxia 6
Peter Kovermann, Verena Untiet, Yulia Kolobkova, Miriam Engels, Stephan Baader, Karl Schilling, Christoph Fahlke.

Brain Communications, Volume 2, Issue 1, 2020, fcaa022,
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa022>

Weitere Informationen:

Institut für Biologische Informationsprozesse, Bereich Molekular- und Zellphysiologie (IBI-1)