



Pressemitteilung

26.01.2017

Vom Gen zur Therapie: Reduktion von NCALD schützt vor spinaler Muskelatrophie

Der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Brunhilde Wirth, Direktorin des Instituts für Humangenetik an der Uniklinik Köln, sowie Wissenschaftlerin am Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), ist es gelungen, Neurocalcin Delta (NCALD), ein neuronales Sensorprotein, als schützendes Gen vor spinaler Muskelatrophie (SMA) zu identifizieren. Die Forscher haben ihre Ergebnisse heute (26.01.2017) im renommierten Wissenschaftsmagazin *The American Journal of Human Genetics* veröffentlicht.

Proximale spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine häufig auftretende, autosomal-rezessive neuromuskuläre Erkrankung beim Menschen und die häufigste genetische Ursache des Säuglingstodes. In der europäischen Bevölkerung ist etwa jede 35. Person ein Träger von SMA und etwa 30.000 SMA-Betroffene leben derzeit in Europa und den USA.

Charakteristisch für SMA ist der fortschreitende Verlust von Nervenzellen, welche die Muskeln innervieren. Infolge dessen leiden SMA-Patienten an Muskelschwäche und -schwund. Die schwerste Form der Erkrankung – wovon 60 Prozent der Patienten betroffen sind – verursacht einen sehr frühen Tod.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Wirth untersuchte mehrere von SMA betroffene Familien, in denen einige Familienmitglieder gesund blieben, trotz Verlust des *SMN1*-Gens und Vorhandensein von nur vier *SMN2*-Genkopien, eine genetische Veränderung, die normalerweise SMA verursachen sollte. In einer SMA-Familie mit vier Generationen hat die Gruppe ein neuartiges vor SMA schützendes Gen, Neurocalcin delta (NCALD), aufgedeckt.

Es wurde eine Kombination von Analysen des Genoms (gesamte DNA) und Transkriptoms (gesamte RNA) angewandt. Heraus kam, dass in fünf Familienmitglieder die Entwicklung von SMA-Symptomen durch geringe NCALD-Mengen in den Zellen verhindert wurde.

Dr. Markus Riessland, hat während seiner Postdoktorandzeit im Labor von Prof. Wirth, NCALD auf mechanistischer und funktionaler Ebene in verschiedenen neuronalen Zellen und im Zebrafisch-Modell analysiert. Er stellte fest, dass die Herunterregulierung von NCALD eine neuronale Differenzierung der Zellen auslöst und somit das durch SMN-Mutationen beeinträchtigte Auswachsen der Neuronen gerettet werden kann. Darüber hinaus stellte er die Hypothese auf, dass NCALD eine Rolle in der Endozytose spielen könnte. Reduzierte NCALD-Mengen retten tatsächlich die beeinträchtigte Endozytose in SMA und stellen die synaptische Übertragung vom Nerv zum Muskel wieder her.

Anna Kaczmarek und Svenja Schneider, Doktorandinnen im Labor Prof. Wirth, arbeiteten an verschiedenen SMA Tiermodellen, um die positiven Auswirkungen der NCALD Reduktion in einem Modellorganismus zu zeigen. Reduktion von NCALD in Kombination mit niedrig dosiertem SMN Antisense-Oligonukleotiden (ASOs) zeigte einen positiven Einfluss auf Nervenzellen und stellte die motorischen Fähigkeiten in einem schweren SMA-Tiermodell wieder her.

Im Dezember 2016 wurde die von IONIS Pharmaceuticals und Biogen entwickelte erste SMN ASO-basierte Therapie (SPINRAZA, Nusinersen) von der Amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) zugelassen. Da die Wirth-Gruppe zeigte, dass niedrige Dosierungen von SMN-ASOs in einer kombinatorischen Therapie mit NCALD Reduktion schützend, selbst im schwer betroffenen SMA-Mausmodell wirkt, verspricht eine kombinatorische SMN- und NCALD-ASO Therapie neue verbesserte Therapiemöglichkeiten auch bei SMA Patienten, so Prof. Wirth. Prof. Wirth und Dr. Riessland haben die NCALD-Herunterregulation für SMA und neuroprotektive Therapien patentieren lassen.

Originalarbeit:

Riessland M*, Kaczmarek A*, Schneider S*, Swoboda KJ, Löhr H, Brander C, et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. Am J Hum Genet. 2017; DOI; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>

*Erstautoren mit gleicher Beteiligung

Fotos:

Bildunterschrift: Neuromuskuläre Synapsen von SMA betroffenen Mäusen (zehnter Tag nach Geburt). In grün ist der präsynaptische Teil, in magenta der postsynaptischer Teil mit spezifischen Antikörper gefärbt.

Rechte: Institut für Humangenetik an der Uniklinik Köln

Bildunterschrift: Prof. Dr. Brunhilde Wirth, Direktorin des Instituts für Humangenetik an der Uniklinik Köln

Rechte: Uniklinik Köln

Für Rückfragen:

Christoph Wanko
Referent Unternehmenskommunikation
Stabsabteilung Unternehmenskommunikation und Marketing
Telefon: 0221 478-5548
E-Mail: presse@uk-koeln.de