



Pressemitteilung

05.08.2016

Neue Therapiemöglichkeit bei Spinaler Muskelatrophie Bisher unerkannte zelluläre Ursache aufgedeckt

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist die häufigste genetische Todesursache im Kindesalter. In Europa und den USA leiden zurzeit etwa 30.000 Personen daran. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist die Krankheit so stark ausgeprägt, dass sie innerhalb der ersten beiden Lebensjahre versterben. Bisher gibt es für SMA keine Therapie. In der Arbeitsgruppe von Professor Brunhilde Wirth am Institut für Humangenetik der Uniklinik Köln hat die weltweite langjährige Suche nach dem zellulären Mechanismus der SMA zum Erfolg geführt. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Wissenschaftler nun im renommierten Forschungsmagazin The American Journal of Human Genetics.

Spinale Muskelatrophie (SMA) führt zur Degeneration der Motoneuronen im Rückenmark, die für die Bewegung in unserem Körper zuständig sind. Die molekulare Ursache dieser Krankheit liegt in dem Verlust des SMN1-Gens, was zum Absterben der Motoneuronen führt. Das SMN1-Gen ist die Grundlage für die Herstellung des SMN-Proteins. Dieses ist ein lebenswichtiges Eiweiß und kommt in allen unseren Zellen vor. Motoneuronen jedoch benötigen besonders viel dieses Proteins – 50mal mehr als jede andere Zelle.

Motoneuronen sind einzigartige Zellen: ihr Zellkörper liegt im Rückenmark, daraus entstehen Fortsätze, die länger sind als einen Meter – die sogenannten Axone. Diese führen zu den Muskeln und stimulieren diese, was die Kontraktion der Muskeln ermöglicht. Zwischen dem Nerv und dem Muskel befindet sich die größte Synapse in unserem Körper, die sogenannte neuromuskuläre Synapse. Genau diese ist bei SMA-Patienten in ihrer Funktion gestört. Allerdings ist der genaue zelluläre Mechanismus noch nicht verstanden.

Da SMN ein essentielles Protein ist, eröffnet sich die Frage, weshalb Motoneuronen besonders von dem SMN-Verlust betroffen sind. Um dieser Frage nachzugehen, hat sich die Arbeitsgruppe von Prof. Wirth eine einzigartige Beobachtung zu Nutze gemacht. In seltenen Fällen finden sich in einigen SMA-Familien Mitglieder, die dieselben *SMN1*-Mutationen und dieselbe Anzahl von *SMN2*-Kopien wie ihre erkrankten Geschwister oder Familienangehörige haben. Ansonsten jedoch sind sie völlig gesund. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass diese Menschen modifizierende Gene in ihrem Erbgut tragen, die sie vor der Erkrankung schützen.

Prof. Wirth und ihre Arbeitsgruppe haben vor einigen Jahren das bisher einzig bekannte Gen gefunden, das vor SMA schützt – Plastin 3 (PLS3). Das protektive Gen PLS3 sowie ein mit PLS3 interagierendes Protein, Coronin 1C (CORO1C), hat die Gruppe zum zellulären Mechanismus der Krankheit geführt.

Der Postdoktorand Seyyedmohsen Hosseinibarkooie hat durch seine Arbeit gezeigt, dass geringe SMN-Mengen zu einer gestörten Aufnahme von Feststoffen oder Flüssigkeiten durch eine Zelle (Endozytose) führen. Diese Fehlfunktion, kann aber durch PLS3 oder CORO1C wiederhergestellt werden. Durch Endozytose wird nicht nur der Neurotransmitter Acetylcholin sondern auch andere wichtige Moleküle im Motoneuron aufgenommen. Die Endozytose ist für Motoneuronen unabdingbar und wird durch unterschiedliche Endozytose-Typen sichergestellt.

Der Doktorandin Miriam Peters ist durch eine kombinierte Therapie von geringen Mengen an SMN-Antisense Oligonukleotiden (ASOs) in Kombination mit der PLS3-Überexpression eine Lebensverlängerung des SMA-Mausmodells von 14 auf 250 Tage gelungen. Diese Situation kann mit der von schwer betroffenen Patienten mit SMA verglichen werden, wo eine ASO-Therapie einen leichten Anstieg von SMN ermöglicht, der aber nicht ausreicht, um diese Menschen zu heilen. Eine kombinierte Therapie mit einem zweiten Wirkstoff, der PLS3, Endozytose oder F-Aktin erhöht, könnte eine langfristige

therapeutische Option für die Behandlung von Menschen mit SMA darstellen.

„Die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus dieser Forschung könnten wichtige Verknüpfungen auch zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer, Parkinson, Ataxie, Hereditäre sensorische Motoneuropathie (CMT2) und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) darstellen“, so die Leiterin der Arbeitsgruppe Prof. Brunhilde Wirth.

Originalarbeit:

Hosseinibarkooie SM*, Peters M*, Torres-Benito L, Rastetter RH, Hupperich K, Hoffmann A, Mendoza-Ferreira N, Kaczmarek A, Janzen E, Milbradt J, Lamkemeyer T, Rigo F, Bennett F, Guschlbauer C, Büschges A, Hammerschmidt M, Riessland M, Kye MJ, Wirth B. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. Am J Hum Genet. 2016, DOI; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.07.014>
*gleichberechtigte Erstautoren

[http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(16\)30288-9](http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(16)30288-9)

Foto:

Bildunterschrift: Doktorandin Miriam Peters, Prof. Dr. Brunhilde Wirth und Postdoktorand Seyyedmohsen Hosseinibarkooie (v.l.n.r.)
Bildrechte: Uniklinik Köln

Für Rückfragen:

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