



Neue Art von Muskelatrophie entdeckt PIEZO2 Mutationen stören Propriozeption

Muskelatrophie beschreibt den Abbau von Muskelmasse und die damit einhergehende Muskelschwäche. Sie tritt bei Immobilisierung zum Beispiel nach Knochenbrüchen auf, kann aber auch einen genetischen Ursprung haben. Dann sind meist Mutationen verantwortlich. Es gibt sehr viele Patienten mit erblicher Muskelatrophie, bei denen das krankheitsverursachende Gen jedoch unbekannt ist. Die Forschergruppe um Prof. Dr. Brunhilde Wirth am Institut für Humangenetik der Uniklinik Köln und vom Zentrum für molekulare Medizin Köln (ZMMK) haben nun Mutationen im PIEZO2 Gen identifiziert, welche eine neue Art von Muskelatrophie verursachen. Die Wissenschaftler haben ihre Ergebnisse jetzt im renommierten *The American Journal of Human Genetics* veröffentlicht.

Schließen Sie Ihre Augen, heben Sie Ihre Arme und führen Sie blind Ihre Zeigefinger vor Ihrem Gesicht zusammen. Die Finger letzten Endes in räumliche Nähe zu bringen ist leicht, doch im Hintergrund laufen komplizierte Prozesse ab, die diese Koordination ermöglichen. Obwohl es keine visuelle Information über Position von Armen und Fingern gibt, können wir noch immer recht gut einschätzen wo sich Arme und Finger befinden – eine Sinneswahrnehmung, die man als Propriozeption bezeichnet.

Es ist ein Gefühl der Körperpositionierung im Raum. Die Wahrnehmung, ob ein Muskel kontrahiert ist oder nicht – auch ohne dies zu sehen – gibt uns Aufschluss darüber, wo sich einzelne Körperteile befinden. Genau für diesen Prozess benötigen wir ein voll funktionsfähiges *PIEZO2* Gen. Es ist ein Bauplan für ein Protein, das

Druck und Dehnung in Muskeln und in der Haut wahrnehmen kann, ein sogenannter Mechanorezeptor.

Markus Storbeck, Postdoktorand in Wirth's Forschungsgruppe, hat Sequenzdaten von mehr als 20.000 Genen von Patienten mit Muskelatrophie analysiert und homozygote Leserasterverschiebungen im *PIEZO2* Gen entdeckt. Das bedeutet, dass ein kleines Stück DNA-Sequenz entweder fehlt oder eingefügt wurde, sodass der *PIEZO2* Bauplan durcheinander gerät und nicht mehr gelesen werden kann. Dem entsprechend können Zellen kein PIEZO2 Protein mehr produzieren und die Abwesenheit dieses wichtigen Mechanorezeptors führt letztlich zur Erkrankung.

Obwohl es sich um eine erbliche Erkrankung handelt, sind die Eltern der Patienten nicht betroffen, aber tragen jeweils eine Kopie des mutierten Gens (heterozygot). Patienten besitzen zwei mutierte Genkopien (homozygot), wobei die eine vom Vater, die andere von der Mutter vererbt wurde. Genetiker nennen diese Art der Vererbung autosomal rezessiv.

Der Mediziner und Doktorand Andrea Delle Vedove aus Wirth's Gruppe hat aus der Haut der Patienten Zellen kultiviert und Experimente durchgeführt. Durch seine Arbeit konnte er beweisen, dass die Zellen auf Grund der Mutationen im *PIEZO2* Gen, die Sequenz nicht mehr richtig lesen können. Die Zellen sehen die Baupläne als Müll an und vernichten sie dementsprechend. Folglich gibt es kein PIEZO2 Protein in den Zellen der Patienten und die Zellen haben die Fähigkeit verloren, mechanische Einwirkungen wie Druck und Dehnung wahrzunehmen.

Die durch den Verlust von PIEZO2 bedingte Erkrankung setzt während der Embryonalentwicklung ein und ist zum Zeitpunkt der Geburt bereits ausgeprägt. Ein gesundes Ungeborenes führt im Körper der Mutter bereits Bewegungen aus – eine Voraussetzung für die normale Muskelentwicklung durch „Training“. Die Wissenschaftler um Professor Wirth glauben, dass Propriozeption wie sie durch

PIEZO2 vermittelt wird, zur Steuerung muskulärer Entwicklungsprozesse benötigt wird.

Muskeln, die Dehnung nicht wahrnehmen können, sind zum Zeitpunkt der Geburt verkürzt. Dies führt zum Beispiel zu einer Skoliose oder zu Gelenksteifigkeit. Einige dieser Deformitäten können operativ korrigiert werden, aber es gibt keine Möglichkeit zur Behandlung der motorischen Defizite. Wie bei allen genetischen Erkrankungen steht die Identifizierung des ursächlichen Gens an erster Stelle. Um aber Strategien zur Therapie zu entwickeln, bedarf es eines tieferen Verständnisses wie die Abwesenheit von PIEZO2 zur Erkrankung führt. Die Grundlagen dafür wurden jetzt geschaffen.

Originalarbeit:

Delle Vedove A.*, Storbeck M.*, Heller R., Hölker I., Hebbar M., Shukla A., Magnusson O., Cirak S., Girisha K.M., O'Driscoll M., Loeys B. and Wirth B. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis and scoliosis. Am J Hum Genet. 2016, *Erstautoren mit gleicher Beteiligung [DOI:](#)

Für Rückfragen:

Christoph Wanko

Referent Unternehmenskommunikation Uniklinik Köln

Stabsabteilung Unternehmenskommunikation und Marketing

Telefon: 0221 478-5548

E-Mail: presse@uk-koeln.de