

Faktor für Erbkrankheit des Gehirns unter Verdacht

Ähnlich wie Alzheimer führt die Erbkrankheit Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17) zum Untergang von Gehirnnervenzellen und zum vorzeitigen Tod der Betroffenen. Die genauen Mechanismen der Erkrankung sind unbekannt, daher gibt es bislang keine Behandlungsansätze. Forschende der Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum (RUB) um Dr. Jonasz Weber haben nun eine Klasse von proteinspaltenden Enzymen, sogenannten Calpainen, unter Verdacht, zu der Erkrankung beizutragen. Im [Modell](#) gelang es durch Ausschaltung der Calpaine, den Verlauf aufzuhalten. Die Forschenden berichten in der Zeitschrift Cellular and Molecular Life Sciences vom 28. April 2022.

Veränderter Bauplan eines Proteins

Die Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17) ist eine seltene, erblich bedingte Erkrankung des menschlichen Gehirns. Durch die krankhafte Veränderung eines Gens, das den Bauplan für ein [Protein](#) namens TATA-Box-Binde-[Protein](#) (TBP) enthält, wird das Protein in Zellen in einer schadhafte Form gebildet. Dadurch ist auch seine Funktion beeinträchtigt. „Eine Folge davon ist, dass das Protein nachweisbare Eiweißablagerungen im Gehirn bildet und über bislang noch nicht vollständig aufgeklärte molekulare Mechanismen die Nervenzellen schädigt“, erklärt Jonasz Weber.

Als Konsequenz entwickeln von der Krankheit Betroffene ab dem mittleren Lebensalter Symptome wie Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, die Beeinträchtigung geistiger Leistungen sowie Wesens- und Verhaltensveränderungen, welche mit einem Abbau von Geweben wie dem Kleinhirn und Hirnstamm einhergehen.

Eiweißbruchstücke lagern sich ab

Die molekularen Mechanismen, die die Krankheit verursachen, sind noch nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Mechanismus, der die Erkrankung mitverursacht oder zumindest beeinflussen könnte, ist die Spaltung des Erkrankungsproteins TBP durch bestimmte [Enzyme](#). Diese Spaltung führt zu noch schädlicheren Fragmenten des TBP-Proteins in den Nervenzellen. „Interessanterweise konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass diese Spaltprodukte auch im Gewebe von Alzheimerpatienten auftreten, und dass sie auch dort eine Rolle im Krankheitsverlauf mitspielen könnten“, so Jonasz Weber.

Calciumhaushalt ist gestört

Das Team der Bochumer Humangenetik unter Leitung von Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen konnte nun nachweisen, dass eine besondere Klasse von proteinspaltenden Enzymen, die Calpaine, diese Spaltung von TBP verursachen kann. „Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass diese [Enzyme](#) in Zell- und Tiermodellen der SCA17 überaktiviert sind“, so Jonasz Weber. Da die Aktivität der Calpaine calciumabhängig ist, deutet dieses Erkenntnis darauf hin, dass möglicherweise auch Gene fehlreguliert sind, die an der Steuerung des Calciumhaushalts der Zellen beteiligt sind.

Hemmen die Forschenden die Enzyme durch pharmakologische oder genetische Ansätze, konnten sie im Zellmodell die Ablagerungen von TBP und die Herstellung des schadhafte Proteins

reduzieren. „Der Nachweis, dass Calpaine am Krankheitsmechanismus der SCA17 beteiligt sind, ebnet weiterer Forschung den Weg“, so Jonasz Weber. Weitere Arbeiten könnten die Relevanz dieses molekularen Prozesses bestimmen und herausfinden, ob und wie er sich beeinflussen lässt. So könnten sich auch therapeutische Ansätze für diese Erkrankung ergeben. „Dies gilt sowohl für die SCA17 als auch für ähnliche neurodegenerative Erkrankungen, bei denen bereits demonstriert werden konnte, dass Calpaine eine bestimmende Rolle in der Pathogenese spielen“, so der Forscher.

Förderung

Die Arbeiten wurden gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Förderkennzeichen WE 6585/1-1, NG 101/6-1, INST 37/1049-1), dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universität Tübingen (IZKF; PK 2016-01-08), dem Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; 229957/2013-7).

Originalpublikation:

Jonasz Jeremiasz Weber, Stefanie Cari Anger, Priscila Pereira Sena, Rana Dilara Incebacak Eltemur, Chrisovalantou Huridou, Florian Fath, Caspar Gross, Nicolas Casadei, Olaf Riess, Huu Phuc Nguyen: Calpains as novel players in the molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 17, in: Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, DOI:

10.1007/s00018-022-04274-6, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-022-04274-6>

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“