idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Pressemitteilung

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Susanne Dopheide

30.08.2019
http://idw-online.de/de/news722648

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional

Mangel des Taurin Transporters TautT führt bei Maus und Mensch zu schweren Beeinträchtigungen

Die Aminosäure Taurin ist kommt in hohen Mengen in den Zellen des Gehirns, der Leber und anderer Organe vor. Sie dient dort der Zellvolumenregulation und der Stabilisierung von Proteinen, andere Funktionen für den Organismus sind bislang nicht vollständig geklärt. Nun haben Düsseldorfer Wissenschaftler um den Hepatologen Prof. Dr. Dieter Häussinger eine weitere Publikation zu dieser Thematik vorgelegt. Im Fachjournal PNAS um Senior-Autor Prof. Dr. Dieter Häussinger und Erstautorin Dr. Natalia Qvartskhava beschreiben sie die Folgen der extrem niedrigen Konzentrationen der Aminosäure Taurin als gravierende klinische Auffälligkeiten.

Grundlage ihrer Forschungsarbeit waren gezielt genetisch veränderte, so genannte Knockout-Mäuse (KO-Mäuse), die aufgrund einer Mutation ihrer Gene einen ausgeprägten Mangel des Taurin Transport-Moleküls „TauT“ aufweisen. Dieser Transporter sorgt normalerweise für den Erhalt der hohen Taurin-Konzentrationen in der Zelle.

Die KO-Mäuse entwickeln eine früh einsetzende und fortschreitende Degeneration der Netzhaut des Auges bis zur Blindheit sowie Herz- und Muskelproblematiken. Ihr oxidatives Stresslevel ist erhöht. Diese klinischen Auffälligkeiten verstärken sich mit fortschreitendem Alter der Tiere. Wichtigste Erkenntnis der jüngst publizierten Arbeit: Alle Tiere leiden an einer Hyperammoniämie, d.h. einer zu hohen Konzentration von Ammonium, da die Entgiftungsleistung der Leber durch den Taurin-Mangel erheblich behindert wird.

Der Zufall wollte es, dass die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fast zeitgleich auch über Folgen des Taurin-Mangels beim Menschen berichten können, und somit die Erstbeschreibung dieser bislang unbekannten Erkrankung vornahmen. In einem weiteren Beitrag (The FASEB Journal), der zusammen mit kooperierenden Einrichtungen entstand, publizieren sie über zwei Jungen, Brüder aus einer Verwandtenehe, die aufgrund der gleichen Mutation des SLC6A6 Gens wie im KO-Mausmodell bereits im Alter von elf und vier Jahren an einer Degeneration ihrer Netzhaut leiden. Die Mutation wurden von beiden Elternteilen vererbt. Bei den Brüdern führt der Gendefekt wie im Tiermodell zur Schädigung der Netzhaut mit erheblicher Beeinträchtigung ihres Sehvermögens.

Schuld ist der niedrige Taurin-Spiegel. Die Aminosäure Taurin kommt innerhalb der Zelle vor und ist auch im Blut vorhanden. Sie stabilisiert die Proteine in der Zelle. Wird das Taurin Transporter-Molekül TauT, das für den Transport der Aminosäure durch die Zellmembran sorgt, nicht in ausreichendem Maß vom Organismus gebildet, führt dies zu einem niedrigen Taurin-Spiegel im Gewebe, der wiederum eine hohe, toxische Ammoniumkonzentration im Organismus zur Folge hat. Sie führt zu gravierenden Fehlfunktionen bei Sehfähigkeit, Hör- und Geruchssinn, der Reizweiterleitung im Gehirn sowie der Muskelfunktionen auch des Herzens und verschlimmern sich mit zunehmendem Alter bis hin zu Manifestationen in der Leber wie Fibrose oder sogar Leberkrebs. Das ließ sich im Mausmodell nachweisen.

Taurinmangel im menschlichen Organismus weist Parallelen auf. An der Augenklinik des Universitätsklinikums Gießen waren die zwei Brüder aufgefallen, als sie augenärztlich vorgestellt wurden. Sie wurden von dem Humangenetiker

Hanno J. Bolz, Senckenberg Centrum für Humangenetik, Frankfurt a. M. untersucht, der Kontakt zu den Düsseldorfer Hepatologen herstellte. Daraufhin untersuchten sechs, der im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 974 „Kommunikation und Systemrelevanz bei Leberschädigung und Regeneration“ an der HHU Düsseldorf beteiligte Einrichtungen die Kinder in Düsseldorf. Sprecher des SFB ist Prof. Dr. Dieter Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: „Wir haben die Kinder an einem einzigen Tag im Universitätsklinikum untersuchen können. Das war nur möglich durch den Zusammenschluss im Sonderforschungsbereich. Aber auch die Kinder waren toll. Sehr kooperativ haben sie das Programm absolviert. Für sie bedeuten die Erkenntnisse, dass die wir eine gute Vorstellung haben, worauf wir achten müssen“, so Häussinger. Die Kooperation umfasste insgesamt auch die Augenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, spezialisierte Einrichtungen der Universität zu Köln, Institute der Universität Mainz sowie das John von Neumann Institut des Forschungszentrums Jülich.

„Der direkte Vergleich zwischen den grundlagenwissenschaftlichen hepatologischen Forschungsergebnissen und dem klinischen Erscheinungsbild der gleichen Mutation beim Menschen kann und wird Erkenntnisse liefern, mit denen so bald nicht zu rechnen war“, sagt Prof. Häussinger. Es bleibe abzuwarten, wie sich der Taurinmangel langfristig im menschlichen Organismus auswirken wird.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Dieter Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Tel.: 0211 / 81-16330, haeussin@uni-duesseldorf.de

Originalpublikation:

Taurine transporter (TauT) deficiency impairs ammonia detoxification in mouse liver. Qvartskhava N, Jin CJ, Buschmann T, Albrecht U, Bode JG, Monhasery N, Oenarto J, Bidmon HJ, Görg B, Häussinger D. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Mar 26;116(13):6313-6318. doi: 10.1073/pnas.1813100116. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862735

Preising MN, Görg B, Friedburg C, Qvartskhava N, Budde BS, Bonus M, Toliat MR, Pfleger C, Altmüller J, Herebian D, Beyer M, Zöllner HJ, Wittsack HJ, Schaper J, Klee D, Zechner U, Nürnberg P, Schipper J, Schnitzler A, Gohlke H, Lorenz B, Häussinger D, Bolz HJ. FASEB J. 2019; doi: 10.1096/fj.201900914RR.