

Pressemitteilung

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Susanne Dopheide

26.03.2021

<http://idw-online.de/de/news765746>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Medizin
überregional



Unheilbares Leigh-Syndrom: Deutsche Wissenschaftler schaffen erstes menschliches Modell für seltene Krankheit

Das Leigh-Syndrom ist die schwerste mitochondriale Erkrankung bei Kindern. Sie verursacht Bewegungsstörungen und geistige Behinderungen und führt meist in den ersten Lebensjahren zum Tod. Derzeit sind keine Behandlungen verfügbar. Eines der bei Patienten häufig mutierten Gene ist SURF1, das ein Protein kodiert, das am Prozess der Energiegewinnung in den Zellen beteiligt ist. Es gab bislang keine Grundlage, um die Krankheitsmechanismen zu verstehen und mögliche Angriffspunkte für Behandlungen zu identifizieren. Die Wissenschaftler*innen aus Düsseldorf und Berlin berichten über das erste menschliche Modell für diese seltene Erkrankung aktuell in Nature Communications.

Die Gruppe von Prof. Alessandro Prigione an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Zusammenarbeit mit den Gruppen von Prof. Markus Schuelke an der Klinik für Neuropädiatrie, Charité - Universitätsmedizin Berlin und Prof. Nikolaus Rajewsky am Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB), Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), entwickelten nun das erste menschliche Modell des Leigh-Syndroms, das durch SURF1-Mutationen verursacht wird. Dazu nutzten die Autoren die Technologie der zellulären Reprogrammierung, die es ermöglicht, Hautzellen in Stammzellen umzuwandeln. Sie sind in der Lage, Neuronen zu erzeugen.

Anschließend nutzten die Forscher*innen die molekulare Schere CRISPR/Cas9, um die Mutation aus den Patientenzellen präzise zu entfernen und die Mutationen in die Kontrollzellen einzuführen. Auf diese Weise konnten die Autoren die spezifische Wirkung von SURF1-Mutationen vor einem kontrollierten genetischen Hintergrund untersuchen. Als nächsten Schritt generierten sie Neuronen und Hirnorganoide, die eine dreidimensionale Struktur haben und die Merkmale der frühen menschlichen Gehirnentwicklung nachbilden.

Anhand dieser Modelle entdeckten die Autor*innen des Beitrags in Nature Communications, dass die neuronalen Defekte, die bei den Patienten zu sehen sind, möglicherweise durch ein Energiedefizit auf der Ebene der Vorläuferzellen verursacht werden, also der Zellen, die Neuronen erzeugen. Diese Energiedefekte führen zu einer unzureichenden Entwicklung der neuronalen Verzweigungen, was wiederum zu einer fehlerhaften Gehirnentwicklung führt. Schließlich zeigen die Wissenschaftler*innen, dass die neuronalen Verzweigungsdefekte korrigiert werden können, indem die Energieleistung der Vorläuferzellen mit Hilfe der SURF1-Gentherapie oder mit dem Medikament Bezafibrat verbessert wird, das bereits FDA-geprüft und für den klinischen Einsatz bei Kindern zugelassen ist.

Diese Ergebnisse sind wichtig, da sie zum ersten Mal ein Modell für die Untersuchung der neuronalen Pathologie des Leigh-Syndroms liefern. Außerdem zeigen sie praktische Strategien für die Behandlung von Kindern auf, die von der seltenen Krankheit Leigh-Syndrom betroffen sind.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Alessandro Prigione M.D., Ph.D, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Prigione lab, Phone: +49 (0)211 81 18705, alessandro.prigione@hhu.de
www.uniklinik-duesseldorf.de/prigione-labor

Originalpublikation:

G. Inak, A. Rybak-Wolf, P. Lisowski, T. M. Pentimalli, R. Jüttner, P. Glažar, K. Uppal, E. Bottani, D. Brunetti, C. Secker, A. Zink, D. Meierhofer, M.-Th. Henke, M. Dey, U. Ciptasari, B. Mlody, T. Hahn, M. Berruezo-Llacuna, N. Karaikos, M. Di Virgilio, J. A. Mayr, S. B. Wortmann, J. Priller, M. Gotthardt, D. P. Jones, E. Mayatepek, W. Stenzel, S. Diecke, R. Kühn, E. E. Wanker, N. Rajewsky, M. Schuelke, A. Prigione, "Defective metabolic programming impairs early neuronal morphogenesis in neural cultures and an organoid model of Leigh syndrome", Nature Communications, 26th March 2021, DOI: [10.1038/s41467-021-22117-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22117-z)

URL zur Pressemitteilung: <http://www.nature.com/ncomms>