

Press release**Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover****Sonja von Brethorst**

03/29/2019

<http://idw-online.de/en/news713110>Research projects, Research results
Biology, Chemistry, Medicine, Zoology / agricultural and forest sciences
transregional, national**Wie Cholesterin zum Problem wird****Unterschiedliche Veränderungen im Erbgut beeinflussen die Schwere einer seltenen Stoffwechselkrankheit.**

Die Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist eine Erbkrankheit, die mit neurologischen oder organischen Symptomen einhergeht und mitunter tödlich endet. Sie tritt bei einem von 95.000 Menschen auf. Die Krankheitsbilder der Patientinnen und Patienten unterscheiden sich stark: Teilweise versagen bereits bei Neugeborenen wichtige Organe wie die Leber. In anderen Fällen entwickeln sich Kinder bis ins Schulalter normal, bevor sie – wie bei einer Demenz – ihre geistigen Fähigkeiten langsam wieder verlieren. Manchmal tritt die Erkrankung auch erst im Erwachsenenalter auf. Wie es zu diesen unterschiedlichen Erscheinungsformen kommt, war bislang unklar. Forscherinnen und Forscher der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der Lebanese American University in Beirut untersuchten daher die Folgen verschiedener Mutationen in einem Gen, von dem bereits bekannt ist, dass es die Krankheit auslöst. Das Gen enthält die Erbinformation für einen Cholesterintransporter, das sogenannte Niemann-Pick Typ C-1-Protein (NPC1-Protein). Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten nun nachweisen, dass Mutationen im NPC1-Gen dazu führen können, dass das NPC1-Protein je nach Mutation unterschiedlich langsam, normal oder gar nicht seinen Bestimmungsort innerhalb der Zelle erreicht. Das unterschiedliche Transportverhalten kann die Schwere des Krankheitsverlaufs bestimmen: Je weniger Cholesterintransporter (NPC1-Proteine) am Bestimmungsort ankommen, desto schwerer kann die Krankheit sein. Diese Erkenntnis könnte die Grundlage für neue Therapieoptionen bilden. Die Studie erschien im Fachmagazin Scientific Reports.

Die Krankheit

Welche Erbgutveränderungen der Niemann-Pick-Krankheit vom Typ C zugrunde liegen, ist bereits gut erforscht: Das NPC1-Gen enthält die Erbinformation für das NPC1-Protein, ein Transportprotein, das Cholesterin aus bestimmten Zellorganellen der Körperzellen, den Lysosomen, heraustransportiert. Mutationen im NPC1-Gen führen dazu, dass Cholesterin in den Lysosomen eingelagert wird anstatt seine eigentliche Funktion zu erfüllen. Cholesterin ist unter anderem ein wichtiger Baustein in allen Zellmembranen – ohne den Stoff können die Zellen und somit auch die entsprechenden Organe nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren.

Proteine im Fokus

„Um neue Therapiemethoden zu entwickeln, ist es sehr wichtig, die biochemischen Grundlagen der Krankheit aufzuklären“, sagt Professor Dr. Hassan Y. Naim, der das Institut für Physiologische Chemie der TiHo leitet. Aktuell sind über 400 verschiedene Erbgutveränderungen beschrieben, die die Niemann-Pick-Krankheit vom Typ C auslösen. Das Forscher-Team wählte 18 Mutationen aus und untersuchte in der Zellkultur die Auswirkungen der Mutationen auf das NPC1-Protein. Naim erklärt: „Dabei war uns wichtig, verschiedene Regionen in dem Protein zu analysieren, die von den genetischen Änderungen betroffen sind. So konnten wir untersuchen, wie unterschiedlich es sich auf die Funktion des NPC1-Proteins auswirkt, wenn seine Cholesterin-Bindestelle, seine Membran-Bindestelle oder seine komplette Form aufgrund einer Mutation verändert ist“, erläutert Naim.

Das NPC1-Protein durchläuft in der Zelle drei Entwicklungsstufen in verschiedenen Zellorganellen. Es wird im endoplasmatischen Retikulum gebildet, glykosyliert und korrekt gefaltet. Im Golgi-Apparat wird es modifiziert und gelangt zuletzt an seinen Bestimmungsort: die Lysosomen der Zelle. „Wir vermuteten, dass die Mutationen teilweise dazu führen, dass die NPC1-Proteine die Lysosomen gar nicht erst erreichen und daher ihre Rolle als Cholesterintransporter nicht erfüllen können“, so Naim. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten daher mit verschiedenen Methoden, in welchen Zellorganellen sich die veränderten Proteine befanden. Anhand dieser Untersuchungen konnten sie die Proteinveränderungen im NPC1-Protein in drei Gruppen einteilen: „Wir konnten zeigen, dass die Proteine aus der Gruppe 1 nur im endoplasmatischen Retikulum nachweisbar waren“, berichtet Naim. Die Proteine aus Gruppe 2 fanden sich außerdem noch in den Lysosomen. „Daraus schlossen wir, dass Proteine dieses Typs die Lysosomen erreichen können, wenngleich etwas langsamer“, so der Professor weiter. Für die Proteine der Gruppe 3 wies sein Team ein ähnliches Verteilungsmuster in der Zelle wie beim unveränderten NPC1-Protein nach. „Gerade die Proteinverteilung in Gruppe 3 hat uns überrascht. Denn obwohl das NPC1-Protein in dieser Gruppe weiterhin normal innerhalb der Zelle transportiert wird, weisen Träger dieser Mutationen NPC-Symptome auf. Wir vermuten, dass die Cholesterin-Bindekapazität der NPC1-Proteine in dieser Gruppe aufgrund veränderter Proteinfaltung erheblich reduziert ist“, so Naim. Einen Zusammenhang zwischen der Genregion, in der die Mutation auftrat, und der Einteilung in die verschiedenen Gruppen gab es nicht.

Das Schicksal der veränderten Proteine

Was aber passiert mit den NPC1-Proteinen, die die Lysosomen nicht erreichen? Um diese Frage zu klären, versahen die Forscherinnen und Forscher Proteine aller drei Gruppen mit einem radioaktiven Marker. So ließ sich nachweisen, wie viele der Proteine im Laufe der Zeit abgebaut wurden. Der Unterschied war deutlich: Während die Proteine der Gruppe 3 ähnlich lange intakt blieben wie die normalen NPC1-Proteine, also bis zu 24 Stunden, waren nach 12 Stunden keine Proteine der Gruppe 2 und bereits nach acht Stunden keine Proteine der Gruppe 1 mehr nachweisbar. „Verbleiben die NPC1-Proteine aufgrund ihrer veränderten Struktur im endoplasmatischen Retikulum, werden sie schnell abgebaut“, schließt Naim.

Bedeutung für die Klinik

Abschließend verglich das Forscher-Team seine Ergebnisse mit den Informationen, die in der Literatur zu den einzelnen Mutationen und ihrer klinischen Ausprägung bei den Patientinnen und Patienten vorlagen. Dabei entdeckten sie eine Korrelation zwischen der Zuordnung zu den drei Gruppen und der Schwere der Erkrankung. „Patienten mit einer Mutation der Gruppen 1 und 2 erkrankten überwiegend schwer und meist schon sehr jung. Patienten mit einer Mutation der Gruppe 3 hingegen erkrankten eher im Jugend- oder Erwachsenenalter und zeigten mildere Symptome“, so Naim. Diese Ergebnisse bilden die Basis für weitere Untersuchungen. „Wir möchten als nächstes prüfen, ob die Zuordnung zu einer Mutationsgruppe auch mit der Menge an gespeichertem Cholesterin korreliert. Darüber hinaus möchten wir unsere Studien mit Fibroblasten von NPC-Patienten validieren. Diese Zellen werden für diagnostische Zwecke in den Kliniken aus Hautbiopsien hergestellt und uns zur Verfügung gestellt.“

contact for scientific information:

Professor Dr. Hassan Y. Naim
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologische Chemie
Tel.: +49 511 953-8780
hassan.naim@tiho-hannover.de

Original publication:

Different Niemann-Pick C1 Genotypes Generate Protein Phenotypes that Vary in their Intracellular Processing, Trafficking and Localization

Hadeel Shammass, Eva-Maria Kuech, Sandra Rizk, Anibh M. Das, Hassan Y. Naim (2019)
Scientific Reports, DOI: 10.1038/s41598-019-41707-y

URL for press release: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-41707-y>