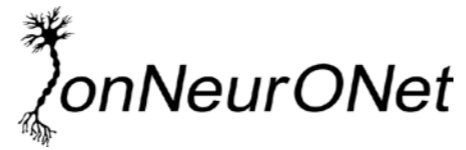


Neurologische und ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen



➤ **Ionenkanäle sind Poren in der Zellmembran, die den Durchtritt von geladenen Teilchen (Ionen) ermöglichen. Sie spielen eine essentielle Rolle bei verschiedensten physiologischen Prozessen wie der Erregungsleitung in Nerven- und Muskelzellen oder der Aufrechterhaltung des zellulären Milieus.**

Ionenkanalerkrankungen umfassen demzufolge eine sehr heterogene Gruppe von Erbkrankheiten. Klinisch sind sie meist durch episodisch auftretende Erregungsstörungen der Muskulatur oder des Nervensystems charakterisiert und Attacken können oft durch bestimmte Trigger ausgelöst werden.

Ursache der Erkrankungen sind Mutationen in Ionenkanalgenen. Das führt zu einem veränderten Schaltverhalten, also einem vermehrten oder verminderten Öffnen der Kanalproteine und beeinflusst die Erregbarkeit des betroffenen Gewebes. IonNeurONet ist fokussiert auf Erregungsstörungen der Skelettmuskulatur, wie den Myotonien und periodischen Paralysen, sowie des Nervensystems, wie bestimmte Formen von Migräne, Epilepsie, Ataxie oder Netzhauterkrankungen.

Ziele des Forschungsverbundes

- Bildung eines deutschen Netzwerkes für neurologische und ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen bestehend aus Klinikern, Genetikern und Physiologen
- Entwicklung eines schnellen und effizienten genetischen Diagnostikwerkzeugs basierend auf modernen Sequenzieretechniken (next generation sequencing, NGS)
- Identifizierung neuer genetischer Defekte, die Ionenkanalerkrankungen verursachen, und Aufklärung ihrer pathophysiologischen Mechanismen
- Verbesserung der Versorgung und der Beratung für Patienten mit Ionenkanalerkrankungen
- Förderung des Austausches zwischen klinischen Partnern und Grundlagenforschern und Translation der Ergebnisse in Richtung neuer Therapieoptionen

Meilensteine

Klinik: Die klinischen IonNeurONet Partner sind auf die unterschiedlichen Ionenkanalkrankheiten spezialisiert, die in diesem Forschungsverbund untersucht werden. Ihre Einrichtungen sind der vor-Ort Versorgung übergeordnete Anlaufstellen für betroffene Personen, die sich direkt oder nach Überweisung durch ihren behandelnden Arzt an diese wenden und dort untersucht und behandelt werden können. Auf der IonNeurONet-Homepage findet sich ein Kontaktformular, das Patienten und behandelnden Ärzten dabei hilft, das entsprechende Zentrum zu finden und sie dorthin bzw. an ein wohnortnäheres Zentrum vermittelt.

Diagnostik: Die genetische Ursache der Erkrankung eines Patienten zu kennen ist nicht nur für die genaue Diagnose wichtig. Sie kann auch für die Therapie und zur Einschätzung des weiteren Verlaufs sehr wertvolle Hinweise liefern. Bei der klassischen „Gen-für-Gen“-Sequenzierung werden meistens nur wenige Gene nacheinander untersucht. Das ist mit hohen Kosten und einem enormen Zeitaufwand verbunden. In IonNeurONet wurde daher von der CeGaT GmbH und den klinischen Verbundpartnern ein sogenanntes Diagnostik-Panel entwickelt, mit dem sämtliche für Ionenkanalkrankheiten bekannte Gene gleichzeitig analysiert werden können. Dieses Diagnostik-Panel umfasst zurzeit neun Subpanels bzw. 106 Gene. Für die Epilepsiediagnostik existierte bereits ein eigenes Panel mit 16 Subpanels bzw. 356 Genen. Durch diese Methode kann in bis zu 75 % der Fälle die Krankheitsursache gefunden werden.

Genidentifizierung: Patienten, die nicht erfolgreich diagnostiziert werden konnten, haben möglicherweise eine bisher unbekannt Mutation in einem Ionenkanalgen. Daher führt der Forschungsverbund Exomsequenzierungen zur Identifizierung neuer Varianten durch. Mit dieser Methode wird der gesamte codierende Bereich der DNA, das Exom, gleichzeitig analysiert. Je nach Familienanamnese und gewählter Strategie kann neben dem Patienten auch die DNA weiterer erkrankter und nicht erkrankter Familienmitglieder sequenziert werden. Das kann die Suche nach der krankheitsverursachenden Mutation deutlich erleichtern.

Pathophysiologie: Die bei Exomsequenzierungen gefundenen potenziell krankheitsverursachenden Varianten in neuen Kandidatengenen müssen zur Aufklärung der Pathophysiologie funktionell untersucht werden. Ein erster einfacher Schritt zum Verständnis der molekularen Eigenschaften eines mutierten Ionenkanals ist die experimentelle Proteinproduktion (Expression) in artfremden Zellen, einem sogenannten heterologen Expressionssystem. Dafür werden z.B. Frosch-Eizellen (Oozyten) oder Säugerzelllinien, die selbst die entsprechenden Kanäle nicht exprimieren, verwendet. Anschließend wird die Leitfähigkeit einzelner Ionenkanäle untersucht. Die Kanaleigenschaften von Wildtyp (WT) und mutierten Kanälen werden dabei miteinander verglichen, um funktionelle

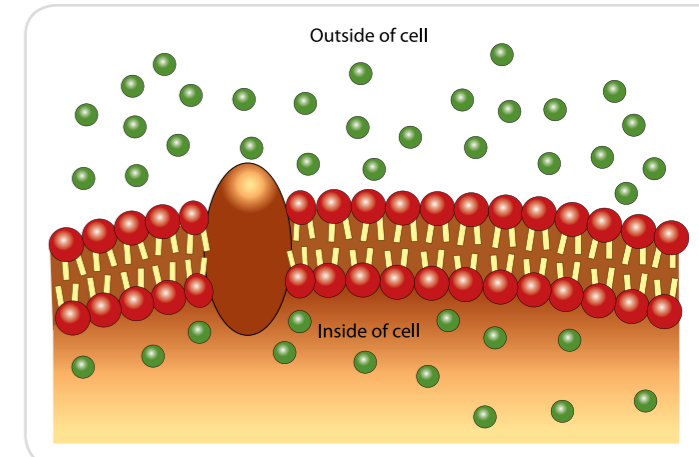
Veränderungen zu charakterisieren, die Auslöser der Erkrankung sind. In einem Beispiel konnte der Verbund bei besonders schweren Formen neonataler epileptischer Anfälle zeigen, dass Kaliumkanalmutationen durch einen supprimierenden, sogenannten dominant-negativen Effekt auch WT-Kanäle in ihrer Funktion einschränken und dadurch das schwere klinische Bild erklären können.

Durch komplexere Experimente in neuronalen Kulturen, Tiermodellen oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) aus Hautzellen von Patienten werden dann die Auswirkungen der Mutationen auf die Funktion von Nervenzellen untersucht.

Therapieentwicklung: Die autosomal rezessiv vererbte Achromatopsie, eine seltene Netzhauterkrankung mit schwerwiegender Sehbeeinträchtigung, wird durch Mutationen in Ionenkanalgenen der Zapfenphotorezeptoren verursacht. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Expression des Kanalproteins auf der Zellmembran, einem Phänomen, das bei vielen Ionenkanalerkrankungen auftritt. Daher wurde im Verbund ein Bioassay entwickelt, mit dem über den Einstrom von Calcium in die Zelle der Einbau von Kanalmutanten in die Zellmembran quantitativ bestimmt werden kann. Mit diesem Testsystem sollen jetzt Substanzen identifiziert werden, die den Einbau der mutierten Kanalproteine in die Zellmembran verbessern und damit therapeutisches Potential haben.

Ausblick

IonNeurONet wird durch Anwendung der NGS-Technologie die molekulargenetische Diagnostik entscheidend verbessern und beschleunigen. Exomsequenzierungen werden dazu beitragen, das Wissen zu krankheitsverursachenden oder modifizierenden Genen bei Ionenkanalerkrankungen zu erweitern, während die Etablierung von Methoden-Plattformen der einzelnen Verbundpartner die



Ionenkanäle bilden Poren in der Zellmembran und erlauben so den Durchfluss von Ionen entlang eines Konzentrations- und Potentialgefälles. Mutationen in Ionenkanalgenen verändern deren Schaltverhalten. Dadurch kommt es zu einem verminderten oder vermehrten Öffnen des Kanals, was die Erregbarkeit des betroffenen Gewebes beeinflusst.

Foto: iStockphoto

funktionelle Analyse neuer genetischer Varianten und Pathomechanismen optimieren wird. Kenntnisse über die zugrundeliegenden Pathomechanismen schaffen die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien, vielversprechende Substanzen werden bereits im Zellkulturmodell getestet.

In einer interdisziplinären Fortbildungsveranstaltung zu Ionenkanalerkrankungen werden Experten über Symptome und Therapien informieren, so dass Ärzte ihr Wissen zu diesen seltenen Erkrankungen erweitern können.

TEILPROJEKTE:

- Pathogenese der hypokaliämischen periodischen Paralysen (HypoPP) (PD Dr. K. Jurkat-Rott und Prof. F. Lehmann-Horn, Ulm)
- Genidentifizierung und Charakterisierung für hemiplegische Migräne (Prof. C. Kubisch, Ulm)
- Pathophysiologie der neuronalen Kv7.2 Kanalopathien in benignen familiären neonatalen Epilepsien (BFNS) und epileptischen Enzephalopathien (Dr. S. Maljevic, Tübingen)
- Mechanismen der gestörten Oberflächenexpression und Entwicklung von Bioassays zur Verbesserung von Mutationsträgern mit transportdefekten retinalen Kanalopathien (Prof. B. Wissinger, Tübingen)
- Genetische Diagnostik und Exome Sequenzierung in Ionenkanalerkrankungen (Dr. Dr. S. Biskup, CeGaT GmbH)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Holger Lerche

Abteilung für Neurologie Schwerpunkt Epileptologie
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Phone: +49 (0)7071 29-80442 (-80466)

Fax: +49 (0)7071 29-4488

E-mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de

Internet: www.ionneuronet.de

