Paper of the month, Oktober 2016

Tor1a+/- mice develop dystonia-like movements via a striatal dopaminergic dysregulation triggered by peripheral nerve injury

Chi Wang Ip, Ioannis U. Isaias, Burak B. Kusche-Tekin, Dennis Klein, Janos Groh, Aet O'Leary, Susanne Knorr, Takahiro Higuchi, James B. Koprich, Jonathan M. Brotchie, Klaus V. Toyka, Andreas Reif and Jens Volkmann

Acta Neuropathologica Communications (2016) 4:108

Nicht immer führt eine genetische Variation bei Patienten, die Träger dieser Variation sind, sofort zu einer phänotypischen Ausprägung. Auch die Umwelt kann eine Rolle spielen und so durch äußere Einwirkungen erst Krankheitssymptome auftreten lassen. Eine präventive Behandlung bei Personen mit entsprechendem Hintergrund könnte daher helfen, Symptome abzuschwächen. Deshalb ist es wichtig, phänotypisch unauffällige Variationen unter dem Einfluss von externen Stimulationen zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür nennt die Publikation aus dem Verbund DYSTRACT, der sich mit der Erforschung von Dystonien befasst.

Eine Dystonie zeichnet sich durch unwillkürliche Muskelkontraktionen und repetitive Bewegungen aus. Es wird ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen angenommen, sodass eine Verletzung im sensomotorischen Bereich zu einer Dystonie in prädisponierten Individuen führen kann. Die Forscher untersuchten daher die Auswirkungen einer Verletzung der hinteren Extremitäten im heterozygoten *Tor1a*-Mausmodell. TorsinA ist an der dopaminergen Neurotransmission beteiligt. Diese heterozygoten Mäuse zeigen keine phänotypischen Auffälligkeiten; nach einer Verletzung treten zunächst genau wie im Wildtyp Dystonie-ähnliche Symptome auf, die aber länger und intensiver ausgeprägt sind. Im Gegensatz zu den wildtypischen Mäusen zeigen sich jedoch zentralnervöse Veränderungen, die darauf hindeuten, dass eine Erhöhung des Dopaminlevels nicht mehr ausgeglichen werden kann. Dies deckt sich mit klinischen Studien, die eine Beeinträchtigung der Regulation von Dopaminleveln in Dystoniepatienten aufdecken. Interessanterweise konnte nach einer pharmakologischen Senkung der Dopaminlevel bei *Tor1a+/-* Mäusen eine verminderte Ausprägung dystonie-ähnlicher Symptome nachgewiesen werden.

Die Arbeit zeigt beispielhaft, dass externe Einflüsse bei einer phänotypisch unauffälligen genetischen Veränderung Symptome einer seltenen Erkrankung hervorrufen können. Es ist daher zum einen wichtig, Personen, die im familiären Umfeld bereits erkrankte Patienten haben, genetisch zu charakterisieren. Andererseits könnte eine präventive Behandlung zur Herabsetzung der Dopaminlevel das Eintreten von Symptomen abschwächen.

Kommentar von:
Susanne Artmeier, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, October 2016

Tor1a+/- mice develop dystonia-like movements via a striatal dopaminergic dysregulation triggered by peripheral nerve injury

Chi Wang Ip, Ioannis U. Isaias, Burak B. Kusche-Tekin, Dennis Klein, Janos Groh, Aet O'Leary, Susanne Knorr, Takahiro Higuchi, James B. Koprich, Jonathan M. Brotchie, Klaus V. Toyka, Andreas Reif and Jens Volkmann

Acta Neuropathologica Communications (2016) 4:108

Sometimes a genetic variation does not immediately cause phenotypic symptoms in patients. Environmental factors such as injuries can lead to the manifestation of disease-specific symptoms. Preventive treatment could help mitigating symptoms. Therefore investigation of the influence of external stimuli in phenotypic inconspicuous variants is important. An example is presented in the publication of the DYSTRACT network.

Dystonia is characterized by intermittent muscle contractions and repetitive movements. Presumably genetic factors in concert with environmental factors cause this disease. An injury in a sensorimotor location can cause dystonia in predisposed individuals. The scientists investigated the effects of an injury in a hind leg in the heterozygotic *Tor1a* mouse model. TorsinA is involved in dopaminergic neurotransmission. This mouse model does not show phenotypic abnormalities. After injury the *Tor1a+/-* and wildtype mice show dystonia-like symptoms, but mutant mice exhibit the symptoms with a higher intensity and in a longer period. In contrast to wildtype mice they show central nervous changes without being able to compensate higher dopamine levels. This agrees with clinical studies which reveal abnormalities in the regulation of dopamine in dystonia patients. Interestingly the dystonia-like symptoms in mice could be reduced by pharmacologically reducing dopamine levels in the *Tor1a+/-* mouse model.

This publication describes how external stimuli can cause symptoms of a rare disease against the background of a genetic predisposition. Therefore it is important to characterize persons genetically who have a family background in dystonia. For predisposed persons a preventive pharmacological treatment to reduce dopamine level could be beneficial to soften symptoms.

Comment by

Susanne Artmeier, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de