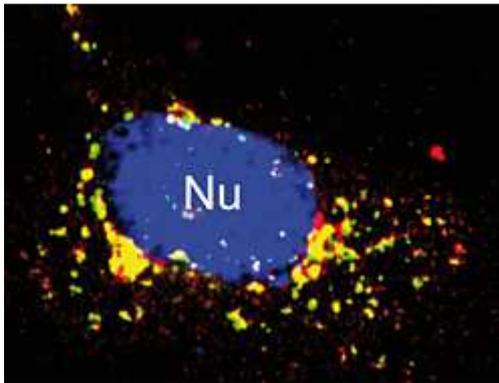


STOFFWECHSELKRANKHEIT - ÖFFNER FÜR DEFЕКTE KANÄLE



Mutierte Ionenkanäle verursachen die seltene Stoffwechselkrankheit Mukopolidose Typ IV. LMU-Wissenschaftler entwickelten nun ein synthetisches Molekül, das den Defekt in Zellversuchen beheben kann. Mukopolidose Typ IV ist eine seltene Stoffwechselkrankheit, die das Nervensystem beeinträchtigt; die meisten Patienten können weder sprechen noch alleine gehen. Sie kann auch zu Augenleiden wie der Netzhautdegeneration führen. Charakteristisch für Mukopolidose Typ IV ist, dass sich große Biomoleküle und Schwermetalle in bestimmten zellulären Organellen, den Lysosomen, anreichern, weil sie dort nicht adäquat abgebaut und ausgeschieden werden können. Die Ursache sind Mutationen in einem Gen, das für sogenannte TRPML1-Kanäle codiert. „Diese Ionenkanäle regulieren den Kationenhaushalt und den pH-Wert im Lysosom und sind für dessen korrekte Funktion essentiell“, sagt der LMU-Pharmakologe Dr. [Christian Grimm](#), dem es mit seinem Team nun gelang, ein synthetisches Molekül zu entwickeln, das defekte TRPML1-Kanäle in Zellversuchen in bestimmten Fällen aktivieren kann.

Bisher sind etwa 20 verschiedene Mutationen des TRPML1-Gens bekannt. „Für bestimmte Mutationen – nämlich solche, bei denen der Kanal zwar defekt, aber grundsätzlich vorhanden ist und am richtigen Ort sitzt – ist es vorstellbar, den Kanal zu reaktivieren“, sagt Grimm, „Ziel unseres Projektes war es, derartige Mutationen zu identifizieren und für die Aktivierung geeignete niedermolekulare Verbindungen zu entwickeln, sogenannte small molecules“. Dieser Ansatz, von dem die Wissenschaftler nun im Fachjournal Nature Communications berichten, ist auch medizinisch relevant, weil Mukopolidose bisher nicht behandelbar ist.

Tatsächlich fanden die Wissenschaftler drei Mutationen, die für eine Behandlung mit small molecules in Frage kommen. Zunächst untersuchte Grimm, ob die entsprechenden Kanäle durch Zugabe ihres natürlichen Bindungspartners wieder durchgängig gemacht werden können. Dabei zeigte sich aber, dass die mutierten Kanäle von ihren natürlichen Bindungspartnern nicht mehr angesteuert werden können. „Deshalb entwickelten wir einen synthetischen Bindungspartner, das small molecule MK6-83“, erzählt Grimm. Mit diesem Molekül hatten die Wissenschaftler Erfolg: Bei zwei der drei identifizierten Mutationen konnten in Zellen menschlicher Mukopolidose-Patienten die defekten Kanäle mit MK6-83 erfolgreich aktiviert werden.

„Damit stellt MK6-83 einen viel versprechenden Kandidaten für neue Therapieansätze dar. Vermutlich funktioniert das synthetische Molekül besser als der natürliche Bindungspartner von TRPML1, weil es an einer anderen Stelle des TRPML1-Kanals ansetzt – nämlich viel näher an der Pore als der natürliche Bindungspartner, PI(3,5)P2“, sagt Grimm. Sein nächstes Ziel ist es nun, MK6-83 auch in transgenen Mausmodellen, die die entsprechenden TRPML1-Mutationen tragen, zu untersuchen.

Publikation: [Nature Communications 2014](#)
(14.08.2014)